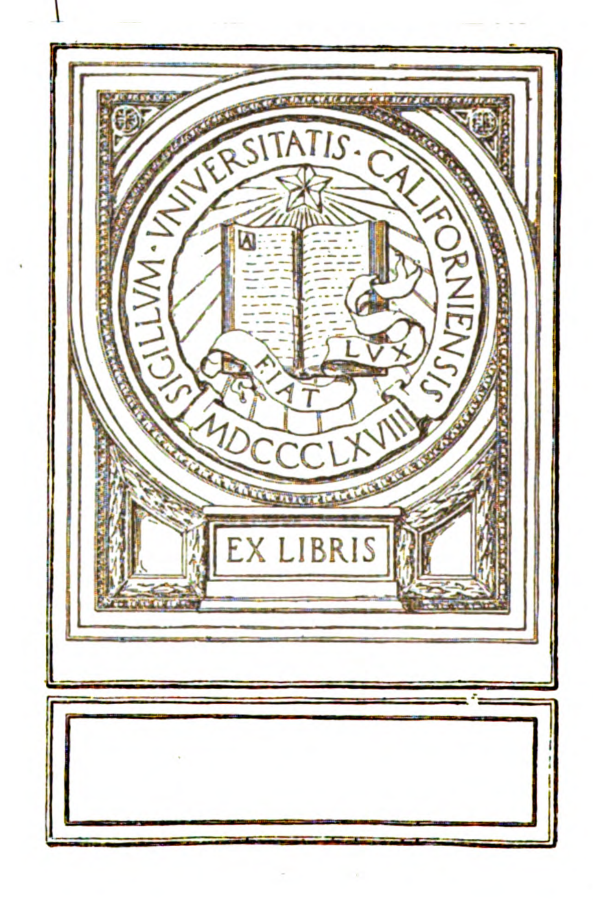
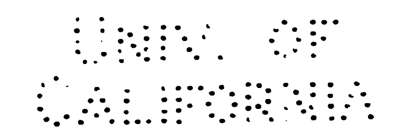

SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





KLINISCHE BEITRÄGE

Beiträge zur Klinik
der
Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(mit Ausschluss der Tuberkulose).

Unter Mitwirkung der Herren:

Aaser-Kristiania; **Abderhalden**-Halle; **Arneth**-Münster; **Axenfeld**-Freiburg i. Br.; **v. Behring**-Marburg; **Bertelsmann**-Kassel: **Bruck**-Altona; **Brunner**-München; **De la Camp**-Freiburg; **Chiari**-Strassburg; **Deycke**-Lübeck; **Flügge**-Berlin; **Fränkel**-Hamburg; **Fromme**-Berlin; **Fülleborn**-Hamburg; **Hamburger**-Wien; **Henkel**-Jena; **v. Herff**-Basel; **Herxheimer**-Wiesbaden; **v. Hippel**-Halle; **Hirsch**-Göttingen; **I. Holmgren**-Stockholm; **A. Holst**-Kristiania; **P. Holst**-Kristiania; **Kirchner**-Berlin; **Kocher**-Bern; **Kümmell**-Hamburg; **Küttner**-Breslau; **Landsteiner**-Wien; **Metchnikoff**-Paris; **Neisser**-Breslau; **Nocht**-Hamburg; **v. Noorden**-Wien; **Opitz**-Giessen; **Pässler**-Dresden; **Payr**-Leipzig; **Pettersson**-Stockholm; **Paul H. Römer**-Greifswald; **Rostoski**-Dresden; **Rumpel**-Hamburg; **Sahli**-Bern; **Schlossmann**-Düsseldorf; **Schmidt**-Halle: **Schwalbe**-Rostock; **Seifert**-Würzburg; **Sellheim**-Tübingen; **Simmonds**-Hamburg; **Stöckel**-Kiel; **v. Strümpell**-Leipzig; **Sudeck**-Hamburg; **Tendeloo**-Leiden; **Uffenheimer**-München; **Unna**-Hamburg; **Veit**-Halle; **v. Wassermann**-Berlin; **Wenckebach**-Strassburg; **Winter**-Königsberg i. Pr.; **Zangemeister**-Marburg; **Zieler**-Würzburg

Herausgegeben von

Professor Dr. L. Brauer

ärztlichem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Redaktion:

Für die Originale:

Professor Dr. H. Schottmüller (Klinischer und bakteriologischer Teil)

Professor Dr. H. Much (Immunitätswissenschaftlicher Teil)

beide am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Für die Ergebnisse:

Professor Dr. H. Lüdke

in Würzburg.

■■■■

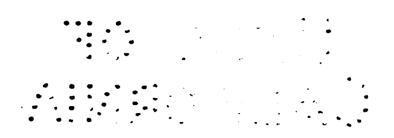
Band IV.

Mit 17 Tafeln und 57 Abbildungen im Text.

■■■■

WÜRZBURG
Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler
1916





Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.





Inhalt des IV. Bandes.



Ausgegeben am 17. Mai 1915.

IV. Band, Heft 1. Einzelpreis Mk. 7.—.

KLINISCHE BEITRÄGE

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(mit Ausschluss der Tuberkulose).

Herausgegeben von

Professor Dr. L. Brauer

ärztlichem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Redaktion:

Für die Originale:

Professor Dr. H. Schottmüller (Klinischer und bakteriologischer Teil)

Professor Dr. H. Much (Immunitätswissenschaftlicher Teil)

beide am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Für die Ergebnisse:

Professor Dr. H. Lüdke

in Würzburg.

IV. Band, Heft 1.

WÜRZBURG

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler

1914

Erscheinen **zwanglos** in Heften; sobald etwa 30—35 Bogen (Originale und Ergebnisse zusammen) unter Berücksichtigung einer entsprechenden Anzahl Tafeln erreicht sind, wird ein Band abgeschlossen. Der Preis für den Band beträgt Mk. 20.—, Einzelhefte sind nur zu erhöhten Preisen käuflich. Manuskripte werden an das zuständige Redaktionsmitglied erbeten. Illustrationsmaterial wird in reproduktionsfähiger Ausführung gewünscht. Bei besonders umfangreichen Arbeiten behält sich der Verlag entsprechende Vereinbarungen vor. Die Herren Autoren erhalten auf Wunsch bis [illegible] Sonderdrucke [illegible]. Der Verlag behält sich das ausschliessliche Recht der Vervielfältigung, Verbreitung und Übersetzung der in dieser Zeitschrift zum Erscheinen gelangenden Originalbeiträge innerhalb der [illegible]

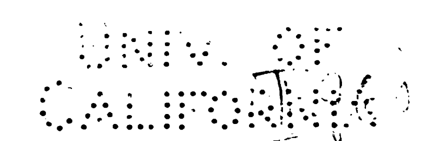
Die

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

erscheinen **in Bänden** von je 30—35 Bogen zum **Preise von Mk. 20.—** und zwar **zwanglos in Heften,** die auch **einzeln zu erhöhten Preisen** abgegeben werden. Bei Nachbezug der bis jetzt vollständig vorliegenden 3 Bände wird ein ermässigter Preis eingeräumt. Dem Illustrationsmaterial wird besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Probehefte vermitteln alle besseren Buchhandlungen, event. wende man sich direkt an

Curt Kabitzsch Verlag, Würzburg,
Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler.

Inhalt von Band IV, Heft 1:



Professor v. Prowazek †.

Im Dienste der Wissenschaft und des Vaterlandes starb am 17. Februar Professor Stanislaus von Prowazek, der Leiter des Protozoenlaboratoriums am Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Cottbus an Flecktyphus. In ihm verliert nicht nur das Tropeninstitut sein bedeutendstes Mitglied, sondern die gesamte wissenschaftliche Welt einen Forscher von universeller Bedeutung.

Prof. Dr. v. Prowazek war 1875 in Österreich geboren. Er studierte in Prag und Wien. Nachdem er kurze Zeit Assistent am Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. (Direktor Geh.-Rat Ehrlich) und am zoologischen Institut der Universität München (Prof. Hertwig) gewesen war, wurde er 1903 auf Veranlassung von Fritz Schaudinn an die Abteilung für Protozoenforschung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes nach Berlin berufen. Als Schaudinn dem Rufe ans tropenhygienische Institut zu Hamburg folgte, wurde er der provisorische Leiter des Protozoenlaboratoriums im Kaiserlichen Gesundheitsamt und nach Schaudinns allzu frühem Tod sein Nachfolger in Hamburg (1907). Prowazek hat die Wissenschaft mit vielen glänzenden Gedanken und Beobachtungen bereichert. Seine Studien über die Physiologie und Biologie der Zelle und der Protozoen im besonderen, seine Untersuchungen über Variola und Vakzine, über Trachom, Blennorrhoe und andere Augenkrankheiten und die darauf



gegründete Erfassung der als Infektionserreger weit verbreiteten Chlamydozoengruppe (Pocken, Hundswut, verschiedene Augenkrankheiten und Tropenkrankheiten) machten ihn zur bedeutendsten Autorität unter den Forschern auf dem Gebiete der modernen Protistenkunde, insbesondere auf dem Gebiete der für den Mediziner wichtigen pathogenen Protozoen.

Kurz nach dem Tode Schaudinns hatte er die Ausreise nach Niederländisch-Indien als Mitglied der Neisserschen Syphilis-Expedition angetreten, gelegentlich derer er mit Halberstädter seine Entdeckungen über die Ätiologie des Trachoms machen konnte; nach seiner Rückkehr trat er die Stelle am Tropeninstitut am 15. Juni 1907 an.

Hier am Institut entfaltete er eine überaus fruchtbare Tätigkeit, teils in stiller Laboratoriumsarbeit, teils auf ausgedehnten Forschungsreisen. Von diesen führte ihn eine 1908 bis 1909 an das Instituto Oswaldo Cruz nach Rio de Janeiro. Von Mitte 1910 bis Ende 1912 machte er gemeinsam mit dem Ophthalmologen Dr. Leber mit Mitteln des Reichskolonialamts und des Hamburgischen Staates eine Expedition nach Sumatra und dem deutschen Südseegebiet zum Studium der Granulose und anderer Krankheiten. Spätere Reisen führten ihn zum Studium des Flecktyphus im Sommer 1913 gemeinsam mit Hegler nach Serbien und im Sommer 1914 nach Konstantinopel mit Rocha-Lima. — Mit letzterem wurde er, als im Dezember 1914 im Russenlager in Cottbus eine grosse Fleckfieberepidemie ausbrach, vom Kriegsministerium mit wissenschaftlichen Untersuchungen daselbst betraut. Dort ist er in der ersten Februarwoche 1915 an der Seuche erkrankt und der Infektion am 17. Februar erlegen.

Prowazek war ein Forscher von ungewöhnlich vielseitigem Wissen, er beherrschte nicht nur meisterhaft das Gebiet der Zoologie und ihre Grenzgebiete, sondern besass auch auf dem Gebiete der Botanik, Physik, Chemie, Philosophie und Ethnographie ungemeine Kenntnisse, ebenso auch auf medizinischem Gebiet, besonders der Immunitätslehre. Dies zeigt sich in seinen zahlreichen Arbeiten auf diesen Gebieten ausgeprägt. Von seinen grösseren Werken seien erwähnt „Die Physiologie der Einzelligen (Protozoen)"; ferner „Die Deutschen Marianen", ein Buch, das ein Beispiel für v. Prowazeks universelles Wissen ist. Mit Schülern und Freunden als Mitarbeitern

hat er auch das gross angelegte „Handbuch der pathogenen Protozoen" herausgegeben, dessen Abschlussband, für den von ihm selbst zahlreiche fertige Manuskripte vorliegen, er nicht mehr erleben konnte. Das von Schaudinn begründete „Archiv für Protistenkunde" hat er gemeinsam mit Hartmann weitergeführt und zur ersten internationalen Zeitschrift auf diesem Gebiet gestaltet.

Prowazek war ein Mensch, der wenig gern in die Öffentlichkeit trat, still und zurückgezogen lebte, eine echte Gelehrtennatur. Wer aber das Glück hatte, ihm näher treten zu dürfen, lernte ihn als Menschen von seltenem Wissen und feinster Kultur kennen, begabt mit viel Sinn für alles Schöne in Kunst und Natur. Im Kreise seiner Tätigkeit war er verehrt und geschätzt von allen, bot stets eine Fülle von Anregungen. So ist sein Tod nicht nur ein unersetzlicher Verlust für die Wissenschaft, sondern auch für seine vielen Freunde.

M.

Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus in Serbien 1913 und Hamburg 1914.

Von

S. v. Prowazek[1]).

(Hamburg. Inst. f. Schiffs- und Tropenkrankheiten.)

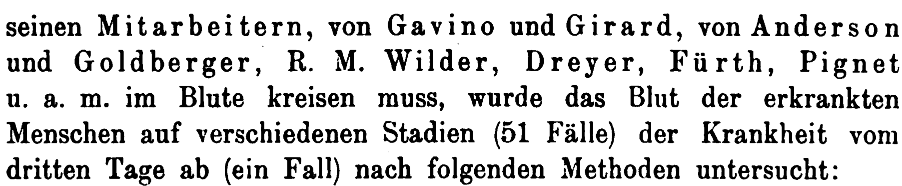
Mit 6 Tafeln.

Unsere ätiologischen und experimentellen Untersuchungen über den Flecktyphus mussten trotz eines überaus weitgehenden Entgegenkommens der massgebenden Persönlichkeiten in Belgrad — unser Dank gebührt besonders den Herren Prof. Jovannović Batut, Oberst Dr. Sondermayer, Direktor Dr. Radovanović und Prosektor Dr. Michel — aus verschiedenen Gründen ein Stückwerk bleiben; einerseits war die Zeit für unsere Untersuchungen kärglich bemessen, dann brach gerade während unserer Arbeiten der serbisch-bulgarische Krieg aus — inter armas silent musae — der regelmässige Verkehr wurde unterbrochen, und wir konnten für weitere Impfversuche kein frisches Affenmaterial erhalten, ein Teil unseres Gepäckes mit den Filtern und anderen Instrumenten blieb zurück und so mussten auch damals die wichtigen und bis jetzt durchaus nicht geklärten Filtrationsversuche unterbleiben.

Trotzdem wären auch diese Untersuchungen nicht so weit gediehen, wenn uns Dr. Mufel mit seinen grossen epidemiologischen Erfahrungen, Herr Dr. Michel mit dem Sektionsmaterial in dankenswerter Weise nicht unterstützt hätten. — In den folgenden Zeilen soll nur über unsere Untersuchungen in Serbien und dann in Hamburg 1913/14 ein Arbeitsbericht erstattet werden.

Von der Annahme ausgehend, dass das Virus nach den Impfversuchen an Menschen von Moczutkowski, Yersin und Vassal sowie nach den Übertragungsversuchen an Tiere von Nicolle und

[1]) Der Bericht umfasst nur die morphologischen und experimentellen Befunde.



seinen Mitarbeitern, von Gavino und Girard, von Anderson und Goldberger, R. M. Wilder, Dreyer, Fürth, Pignet u. a. m. im Blute kreisen muss, wurde das Blut der erkrankten Menschen auf verschiedenen Stadien (51 Fälle) der Krankheit vom dritten Tage ab (ein Fall) nach folgenden Methoden untersucht:

1. Natives Präparat (nicht sehr vorteilhaft).

2. Dunkelfeld (ebenso).

3. Vitalfärbung (Neutralrot); Zusatz der gewöhnlichen Giemsalösung zum nativen Präparat (1 Tropfen auf 1 ccm Aqua dest). (Auf gewissen Zwischenstadien ist diese Paravitalfärbung zu empfehlen.)

4. Trockener Ausstrich; Fixierung in Methylalkohol; Färbung nach Giemsa (1 Tropfen auf 1 ccm Aqua dest.; mehrmals wechseln bis 3 Stunden). (Färbung deutlich; kann aber zu Irrtümern Anlass geben, da die später veränderten Polynuklearen ebenso wie die Türkschen Reizzellen und Mononukleare verschieden grosse, aber stark färbbare Granula führen.)

5. Sog. „nasse“ Fixierung mit Schaudinns Sublimatalkoholgemisch ($^2/_3$ konzentr. wässeriger Sublimatlösung + $^1/_3$ 90%iger Alkohol; warm; Ausstriche feucht fixieren ca. 15 Minuten; Wasserspülung; Jodieren; 60% Alkohol; Wasser; Färbung nach Giemsa; Azetonreihe; Xylol; Kanadabalsam oder flüssiges Paraffin). (Besonders etwas ältere Präparate sind zu empfehlen, da die neutrophile Granula abblasst und die später zu beschreibenden Körnchen und Körperchen deutlicher werden.)

6. „Nasse“ Fixierung; Färbung mit Heidenhains Eisenhämatoxylin (Färbung manchmal deutlich; infolge der Willkür der Differenzierung entbehren oft die Präparate der Klarheit).

7. Dünne Blutausstriche nach Löffler beizen und mit Anilinfuchsin färben (besonders zu empfehlen bei der Differentialdiagnose; Körnchen färben sich gegenüber der Granula rotschwarz).

8. Oxydasereaktion.

Von Vorteil war ferner die Differenzierung der stark nach Giemsa gefärbten Präparate im absoluten Alkohol, die so lange fortgesetzt wurde, bis die Kerne fast entfärbt worden sind — die bereits erwähnten Körnchen waren in vielen Fällen stark alkoholresistent. — Durch einen 2%igen Essigsäurezusatz (10 Minuten) sind sie nicht gelöst worden, ebenso widerstanden sie 5%igem Saponin. In der Zukunft dürften sich Verdauungsversuche empfehlen (vgl. Vakzine und Schweinepest). Nach Vorversuchen an vakzinegeimpfter Kornea dürfte sich Trypsinalkali mehr als Pepsinsalzsäure (0,5 bis 0,25) empfehlen, da die letztere im Brutschrank nach zwei Stunden, bei Zimmertemperatur nach 24 Stunden das Virus zerstört.



Trotz der aufmerksamsten Untersuchungen, die auch in Hamburg und später in Konstantinopel immer wieder fortgesetzt worden sind, finden wir keine protozoenähnliche Gebilde (Spirochäten, Anaplasmen, Piroplasmen etc.) noch Bakterien (s. u.), denen wir eine ätiologische Bedeutung zuschreiben möchten. In einem Fall in Hamburg sind in polynukleären Zellen Stäbchenbakterien, die auf einer Zwischenstufe die Oxydasereaktion ergaben, beobachtet worden. Ferner sahen wir zweimal in grossen Übergangszellen eingeschlossen rot färbbare Punkte, die von einem blauen Plasmahof umgeben waren. Nach langem Suchen fanden wir in Belgrad in ganz wenigen Fällen die Ricketts-Wilderschen Körper, von denen Gavino und Girard schreiben: „Die Bedeutung dieser Gebilde ist sehr unklar und ihre ätiologische Beziehung zum Flecktyphus scheint uns nicht bewiesen.“ Die Kerne der degenerierenden Polynuklearen stossen zuweilen an der Peripherie 1—3 Chromatinteile ab, die oft durch einen Chromatinfaden mit der Kernoberfläche noch in Zusammenhang stehen; diese Gebilde können zu Irrtümern Anlass geben.

In den untersuchten Ausstrichen sahen wir in den im Laufe der Krankheit an Zahl zunehmenden Polynuklearen (vgl. Love, Slatineano und Galesesco, Port, M. Rabinowitsch, Kirejev, Nicolle, Nägeli u. a. m.), deren Kerne im trockenen Giemsa- und Löffler-Ausstrich reicher segmentiert sowie an der Peripherie oft bizzar eingebuchtet waren, gleichfalls etwas an Zahl zunehmende, regelmässige, oft an der Zellgrenze liegende Körnchen, bzw. längliche oder stäbchenförmige Körperchen, die von Anfang an unsere Aufmerksamkeit an sich zogen. Sie waren rundlich oder etwas wetzsteinförmig (länglich) gestaltet und zeichneten sich durch eine Avidität zu der Löfflerbeize aus.

Dünne Ausstrichpräparate kann man wohl nach Löffler färben, nur ist es notwendig, die Präparate nach der Färbung in säurefreies Zedernöl oder flüssiges Paraffin einzuschliessen, da die Präparate später, besonders wenn man nach dem Mikroskopieren das Zedernöl durch Xylol entfernt, sehr leicht „abblättern“. Auf diese Weise verlor ich im Laufe der Zeit viele Ausstriche. Nach Löffler färben sich die Körperchen fast schwarzrot. In zerdrückten Leukozyten sind sie scharf gefärbt, während die neutrophile Granulation sich meist blass und undeutlicher färbt. In Giemsa-Präparaten sind sie bei Differenzierungen stark alkoholresistent. Durch 2% Essigsäure und 1% Saponin werden sie, wie bereits bemerkt worden ist, nicht aufgelöst. Mit Eisenhämatoxylin färben sie sich schwarz, nach der Giemsa-Azetonmethode besonders in älteren Präparaten leuchtend rot, während die neutrophile Granula in einer undeutlichen, schmutzigen

Nuance erscheinen. — Auf einer Zwischenstufe der Färbung geben sie oft die Oxydasereaktion und färben sich unter Umständen bei Zusatz der Giemsa-Lösung zu dem nativen Präparat im Gegensatz zu der neutrophilen Granula rotblau; mit Azur II kann man sie paravital in einem bläulichvioletten Farbenton darstellen. Nach der Methode von Borrel und Mallory konnten sie bis jetzt nicht sichtbar gemacht werden.

Die Körperchen schienen hier und da auch ausserhalb der Polynuklearen im Serum sowie in einer Art von Übergangszellen vorzukommen, doch möchte ich auf diesen Befund zunächst kein grosses Gewicht legen.

Die Körperchen vermehren sich in Diploform; oft ist zwischen den Teilstücken eine zarte Verbindungsbrücke ausgespannt. — Bei fieberhaften Erkrankungen sind in den Polynuklearen häufig die typischen Granula verändert; immerhin sind diese Granulationen nie so regelmässig und besitzen auch keineswegs eine so ausgesprochene Avidität zu dem Löfflerfarbstoff. Natürlicherweise kann man in einem Giemsapräparate aber nicht immer sofort die Provenienz eines jeden gefärbten Granulums bestimmen. Diese, durch die aufgezählten Eigenschaften (Form, Vermehrung, Löfflerfärbung, Alkohol, Saponin, 2% Essigsäureresistenz u. a. m.) ausgezeichneten Körperchen fanden wir nicht bei Typhus abd., Masern, Malaria und Filariose; nach Giemsafärbungen schienen kleinere Körper bei Scharlach vorzukommen, sie waren jedoch nicht nach Löffler distinkt färbbar. Die gewöhnliche Giemsafärbung ist eben nicht in allen schwierigen Fällen entscheidend.

Neben den Körperchen traten in den veränderten, oft von Alveolen durchsetzten Polynuklearen auch die Doehleschen Einschlüsse in 1—2-Zahl auf (Giemsafärbung blau, Eisenhämatoxylin dunkel).

Der Kern der Polynuklearen war im Ausstrich stets gut darstellbar und die fraglichen Gebilde können nicht Kernderivate sein.

Bei sechs serbischen Soldaten sind, wenn auch nicht in grosser Menge, diese Körperchen neben Rekurrensspirochäten nachgewiesen worden — ob es sich dabei um Mischinfektionen gehandelt hat, zumal die Kleiderlaus nicht bloss Rekurrens, sondern auch Flecktyphus[1]) überträgt, konnte nicht ermittelt werden. Jedenfalls muss diese Tatsache hier als besonders beachtenswert hervorgehoben werden.

[1]) Da Flecktyphus und Rekurrensinfektion oft zusammenfallen, die Patienten eine Zeitlang noch Exanthematikusvirusträger sein können, gemahnt eine Serumbehandlung der Febris recurrens mit Rekonvaleszentenserum in dieser Hinsicht zur Vorsicht; vgl. Abdul Kadir, Hamburgische medizinische Überseehefte I. Nr. 2. 1914.

Diesen Ermittelungen steht wiederum die Tatsache entgegen, dass im Laufe der Krankheit die Zahl der Körnchen zunimmt, dass sehr oft neben den körnchenhaltigen Zellen Polynukleare ohne diese Granulation vorkommen, dass vor allem aber bei den infizierten Affen (*Macacus rhesus*) mit dem Fieberanfall in den an Zahl zunehmenden und sich verändernden Polynuklearen die Körnchen gleichfalls auftreten. Im Gegensatz zum Menschen waren die Kerne der Polynuklearen besonders bei den Affen (*M. rhesus* Nr. II) stärker fragmentiert, verändert und das Protoplasma war ganz erfüllt von den modifizierten, feineren neutrophilen Granula.

In dem infizierten Meerschweinchenblut konnte mit Sicherheit diese anscheinend spezifische Körnelung nicht ermittelt werden. In den übertragenden Kleiderläusen haben wir im Darmtraktus kokkoide sowie stäbchenförmige, rotblaue Körperchen in grosser Menge beobachtet (vgl. vorl. Ber.).

Auf die Zunahme der Polynuklearen während des Krankheitsverlaufes haben Slatineano und Galesesco, Love, Rabinowitsch, Kirejev u. a. hingewiesen. Nägeli nimmt an, dass der T. exanthematicus unter dem Bilde der neutrophilen Leukozytose verläuft und ein Leukozytensturz als Knochenmarkinsuffizienz prognostisch ungünstig sei. Auf das Verhalten von Polynuklearen im Knochenmark hat Stanischewsky die Aufmerksamkeit gelenkt (Nekrose und Karyorrhexis der Polynuklearen und Myelozyten).

Besonderes Interesse beanspruchen aber die Mitteilungen von Nicolle und seiner Mitarbeiter sowie von Gavino und Girard.

Nicolle und seine Mitarbeiter sahen Granulationen in den Polynuklearen der geimpften Affen (Schimpanse) und teilen 1910 folgendes mit:

> »Cette lésion se complique de l'apparition dans le protoplasma de corpuscules très fins, différents des granulations neutrophiles normales. Ces grains, de couleur plus pâle et d'abord peu nombreux, augmentent de nombre et se teignent d'autant plus fortement que la lésion nucléaire progresse, en même temps que les granulations neutrophiles disparaissent«.

Im November 1910 schrieben Gavino und Girard über die Leukozytengranula der geimpften Affen: »En las praeparaciones coloridas con el licor de Giemsa, llama la attencion la presencia de numerosos corpusculos muy finos, intensamente coloridos en rojo purpura, que se encuentran en el protoplasma de los leucocitos polinucleares y también libres entre los elementos celulares del frotis. Los corpusculos intraleucocitarios, no son sencillamento las granula-



ciones neutrófilos normales.» Die gewöhnliche Granula färbt sich im Gegensatz zu den fraglichen Granulationen »debilmento por el Giemsa». Die Granula ist den Elementarkörnchen des Trachoms ähnlich. Über die Natur der Körperchen resumieren die beiden Autoren folgendermassen: Esos elementos ... no son bacterias por consiguiento; en nuestro concepto, representan simplemento una forma especial de degeneración celular y están en relación con la necrosis intensa y la kariolisis de los leucocitos polinucleares observados en el tifo exanthemático y sobre las cuales insistió recientemente Nicolle (Annales de l'Institute Pasteur 21 Abril 1910). Schliesslich sei erwähnt, dass Hlava in der Revue de méd. tchèque 1912 in den Fig. 20—22 in weissen Blutkörperchen „inkludierte ovoide Körperchen mit Körnchen", die er bereits im Jahre 1888 gesehen hatte, abbildet.

In unserer vorläufigen Mitteilung (1913) fassten wir unsere Beobachtungen in folgender Weise zusammen: „Die Körperchen möchte ich mit Vorbehalt auf Grund ihres regelmässigen spezifischen Verhaltens, ihrer numerischen Zunahme bei der Krankheit, ihrer Art von Vermehrung, ihrer Lagerung im Protoplasma und ihres sonstigen Verhaltens für Organismen, und zwar für Strongyloplasmen im Sinne von Lipschütz halten etc." Dieses zunächst mit Zurückhaltung ausgesprochene Urteil basiert nicht — dieser Umstand muss hier immer wieder besonders hervorgehoben werden — auf dem Verhalten im Giemsapräparat allein — sondern auf dem gesamten Verhalten während der Krankheit, im Tierexperiment (z. Teil), bei den verschiedenen Färbeversuchen und sonstigen Experimenten (Untersuchung der Lumbalflüssigkeit, der Gewebsausstriche, der künstlichen Exanthemblasen etc.). — Die Beweise, die aus den Filtrationsversuchen sich ergeben, sind noch nicht spruchreif, wie überhaupt nach unseren letzten Untersuchuugen über die Filtration, die Ergebnisse dieser Forschungsmethodik allein nie die Hauptargumente in ätiologischen Fragen liefern werden, sondern in Zukunft sich mit irgendeinem Platz unter dem Aktenmaterial der Indizienbeweise werden begnügen müssen. Die Frage nach der Kulturmöglichkeit des Virus ist, sofern wir von den rein bakteriologischen Untersuchungen, die sehr zahlreich sind, absehen, noch wenig erörtert worden. Eine Skepsis gegen die morphologischen Befunde scheint sehr am Platze zu sein. Unsere Untersuchungen sind vorläufig nur aus äusseren Gründen abgeschlossen und wir können uns daher zunächst nur zurückhaltend über die Natur der fraglichen Gebilde aussprechen.

Bezüglich verschiedener Nebenbefunde wie Verhalten in künstlichen Exanthemblasen, Agglutinationsversuchen etc. sei, um Wieder-

holungen zu vermeiden, auf unsere vorläufige Mitteilung verwiesen (Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 44).

Nach unserer Rückkehr aus Serbien haben wir uns in Hamburg mit Kulturversuchen beschäftigt:

Ein Flecktyphusfall im Eppendorfer Krankenhaus bot uns auch die Gelegenheit Kulturversuche anzustellen, aus denen ich allerdings keine Schlüsse zu ziehen wage, da Affenversuche und Immunitätsreaktionen etc. fehlen. Immerhin möchte ich über die bisher erreichten Ergebnisse in Kürze hier berichten:

Am 27. Sept. 1913 wurden zu Aleuronatleukozyten des Meerschweinchens vier Tropfen Flecktyphusblut zugesetzt und das Ganze wurde mit Bouillon überschichtet. Am 30. Sept. sind neben zerdrückten Polynukleären Körnchenhaufen (Giemsapräparat und Dunkelfeld) beobachtet worden. Dieselbe Beobachtung konnte noch bei der dritten Passage mit Sicherheit erhoben werden. Später brachte die verwendete Bouillon auch in der Kontrolle feinkörnige Ausfällungen aus unbekannten Gründen in den Präparaten zur Darstellung, so dass auf die mikroskopische Untersuchung kein grosses Gewicht mehr gelegt worden ist.

Die Sterilität der Kulturen wurde gleichzeitig auf Bouillon, Agar und Glyzerinagar geprüft.

II.	Passage	30. Sept.	bis	4. Okt.
III.	,,	4. Okt.	,,	7. Okt.
IV.	,,	7. Okt.	,,	10. Okt.

Später erwiesen sich die folgenden Passagen als verunreinigt und es wurde wieder von der IV. Passage weitergeimpft.

V.(2)	Passage	30. Okt.	bis	5. Nov.
VI.(2)	,,	5. Nov.	,,	11. Nov.
VII.(2)	,,	11. Nov.	,,	15. Nov.
VIII.(2)	,,	15. Nov.	,,	25. Nov.

Die Kulturen waren bei einer makroskopischen Betrachtung kaum getrübt und dieses optische Verhalten ist wohl auf die Aleuronatleukozytenaufschwemmung allein zurückzuführen. — Mit der 6. Passage wurde am 11. Nov. ein Meerschweinchen mit 1,5 ccm intrakardial geimpft, die Injektionsflüssigkeit gleichzeitig auf ihre Sterilität geprüft.

Am 16. Nov. (nach 6 Tagen) wies das Tier abends eine Temperatur von 39° C auf:

17. Nov. 39,8° C, 39,7° C,
18. Nov. 39,2° C, 39,7° C,
19. Nov. 39,1° C, 39° C,
20. Nov. 38,7° C, 38,1° C. 21. Nov. †.



Nuance erscheinen. — Auf einer Zwischenstufe der Färbung geben sie oft die Oxydasereaktion und färben sich unter Umständen bei Zusatz der Giemsa-Lösung zu dem nativen Präparat im Gegensatz zu der neutrophilen Granula rotblau; mit Azur II kann man sie paravital in einem bläulichvioletten Farbenton darstellen. Nach der Methode von Borrel und Mallory konnten sie bis jetzt nicht sichtbar gemacht werden.

Die Körperchen schienen hier und da auch ausserhalb der Polynuklearen im Serum sowie in einer Art von Übergangszellen vorzukommen, doch möchte ich auf diesen Befund zunächst kein grosses Gewicht legen.

Die Körperchen vermehren sich in Diploform; oft ist zwischen den Teilstücken eine zarte Verbindungsbrücke ausgespannt. — Bei fieberhaften Erkrankungen sind in den Polynuklearen häufig die typischen Granula verändert; immerhin sind diese Granulationen nie so regelmässig und besitzen auch keineswegs eine so ausgesprochene Avidität zu dem Löfflerfarbstoff. Natürlicherweise kann man in einem Giemsapräparate aber nicht immer sofort die Provenienz eines jeden gefärbten Granulums bestimmen. Diese, durch die aufgezählten Eigenschaften (Form, Vermehrung, Löfflerfärbung, Alkohol, Saponin, 2% Essigsäureresistenz u. a. m.) ausgezeichneten Körperchen fanden wir nicht bei Typhus abd., Masern, Malaria und Filariose; nach Giemsafärbungen schienen kleinere Körper bei Scharlach vorzukommen, sie waren jedoch nicht nach Löffler distinkt färbbar. Die gewöhnliche Giemsafärbung ist eben nicht in allen schwierigen Fällen entscheidend.

Neben den Körperchen traten in den veränderten, oft von Alveolen durchsetzten Polynuklearen auch die Doehleschen Einschlüsse in 1—2-Zahl auf (Giemsafärbung blau, Eisenhämatoxylin dunkel).

Der Kern der Polynuklearen war im Ausstrich stets gut darstellbar und die fraglichen Gebilde können nicht Kernderivate sein.

Bei sechs serbischen Soldaten sind, wenn auch nicht in grosser Menge, diese Körperchen neben Rekurrensspirochäten nachgewiesen worden — ob es sich dabei um Mischinfektionen gehandelt hat, zumal die Kleiderlaus nicht bloss Rekurrens, sondern auch Flecktyphus[1]) überträgt, konnte nicht ermittelt werden. Jedenfalls muss diese Tatsache hier als besonders beachtenswert hervorgehoben werden.

[1]) Da Flecktyphus und Rekurrensinfektion oft zusammenfallen, die Patienten eine Zeitlang noch Exanthematikusvirusträger sein können, gemahnt eine Serumbehandlung der Febris recurrens mit Rekonvaleszentenserum in dieser Hinsicht zur Vorsicht; vgl. Abdul Kadir, Hamburgische medizinische Überseehefte I. Nr. 2. 1914.



Am 30. Nov. 37,8° C, 38° C,
„ 1. Dez. 38,8° C, 38,5° C,
„ 2. Dez. 38,9° C, 38,8° C, 3. Dez. †.

Die Lunge war hyperämisch, die Milz vergrössert und enthielt stellenweise weisse Punkte, ebenso die Leber; die Nebenniere war nur stark vergrössert.

Aus der Nebenniere und Milz wurde auf Agar ein Stäbchenbakterium, aus der Leber auf Bouillon ein Bakterium gezüchtet.

Mit demselben Kulturfiltrat ist am 4. Dez. 1913 ein Meerschweinchen (M 4) intrakardial (0,5 ccm) infiziert worden.

Am 8. Tag i. d. 11. Dezember stieg die Temperatur auf
39,1° C, 39,4° C,
12. Dez. 38,8° C, 39,3° C,
13. Dez. 39,1° C, 39,3° C,
14. Dez. 38,6° C,
15. Dez. 38,8° C, 39,4° C,
16. Dez. 39,1° C, 39,2° C,
17. Dez. 39,2° C, 38,8° C,
18. Dez. 38,8° C, 39,1° C,
19. Dez. 38,7° C, 38,6° C,
20. Dez. 38° C, 38,1° C, †.

Aus diesen Versuchen, die zunächst nur einen orientierenden Charakter besitzen, wage ich trotz der Kurven und der Filtrationsmöglichkeit des Kulturmaterials kein endgültiges Urteil zu ziehen, da ich mir der vielen Schwierigkeiten des experimentellen Arbeitens mit Flecktyphus bewusst bin.

Der Tradition zufolge wird eine gelungene Kultur eines Mikroorganismus an die Spitze der ätiologischen Beweise gestellt, diese Beweisführung besteht nur zu Recht, falls man den „Ewigkeitswert" der Art anerkennt — in einer Epoche der biologischen Forschung, da die Arten unter den Händen des Bakteriologen Modifikationen (Dauermodifikationen) annehmen oder gar in Mutationen sich mit neuen Eigenschaften umkleiden — über den Wert oder Unwert dieser Begriffe soll hier nicht gerechtet werden — dürfte aber dieser altbewährte Kardinalbeweis auch vor dem ätiologischen Forum an Wert einbüssen. Sollte uns die Kultur der Variola gelingen, so werden wir wohl kaum mit ihr die Ätiologie der Variola in dem alten Sinne beweisen können, da wir wahrscheinlich die Vakzine gezüchtet haben. Im letztern Fall werden wieder erst andere biologische Beweise (z. B. Immunität) das letzte Wort reden können.



ciones neutrófilos normales.» Die gewöhnliche Granula färbt sich im Gegensatz zu den fraglichen Granulationen »debilmento por el Giemsa«. Die Granula ist den Elementarkörnchen des Trachoms ähnlich. Über die Natur der Körperchen resumieren die beiden Autoren folgendermassen: Esos elementos . . . no son bacterias por consiguiento; en nuestro concepto, representan simplemento una forma especial de degeneración celular y están en relación con la necrosis intensa y la kariolisis de los leucocitos polinucleares observados en el tifo exanthemático y sobre las cuales insistió recientemente Nicolle (Annales de l'Institute Pasteur 21 Abril 1910). Schliesslich sei erwähnt, dass Hlava in der Revue de méd. tchèque 1912 in den Fig. 20—22 in weissen Blutkörperchen „inkludierte ovoide Körperchen mit Körnchen", die er bereits im Jahre 1888 gesehen hatte, abbildet.

In unserer vorläufigen Mitteilung (1913) fassten wir unsere Beobachtungen in folgender Weise zusammen: „Die Körperchen möchte ich mit Vorbehalt auf Grund ihres regelmässigen spezifischen Verhaltens, ihrer numerischen Zunahme bei der Krankheit, ihrer Art von Vermehrung, ihrer Lagerung im Protoplasma und ihres sonstigen Verhaltens für Organismen, und zwar für Strongyloplasmen im Sinne von Lipschütz halten etc." Dieses zunächst mit Zurückhaltung ausgesprochene Urteil basiert nicht — dieser Umstand muss hier immer wieder besonders hervorgehoben werden — auf dem Verhalten im Giemsapräparat allein — sondern auf dem gesamten Verhalten während der Krankheit, im Tierexperiment (z. Teil), bei den verschiedenen Färbeversuchen und sonstigen Experimenten (Untersuchung der Lumbalflüssigkeit, der Gewebsausstriche, der künstlichen Exanthemblasen etc.). — Die Beweise, die aus den Filtrationsversuchen sich ergeben, sind noch nicht spruchreif, wie überhaupt nach unseren letzten Untersuchuugen über die Filtration, die Ergebnisse dieser Forschungsmethodik allein nie die Hauptargumente in ätiologischen Fragen liefern werden, sondern in Zukunft sich mit irgendeinem Platz unter dem Aktenmaterial der Indizienbeweise werden begnügen müssen. Die Frage nach der Kulturmöglichkeit des Virus ist, sofern wir von den rein bakteriologischen Untersuchungen, die sehr zahlreich sind, absehen, noch wenig erörtert worden. Eine Skepsis gegen die morphologischen Befunde scheint sehr am Platze zu sein. Unsere Untersuchungen sind vorläufig nur aus äusseren Gründen abgeschlossen und wir können uns daher zunächst nur zurückhaltend über die Natur der fraglichen Gebilde aussprechen.

Bezüglich verschiedener Nebenbefunde wie Verhalten in künstlichen Exanthemblasen, Agglutinationsversuchen etc. sei, um Wieder-



schen Reihe[1]), Makrophagenphagozytose der Blutplättchen, Degeneration der Polynuklearen, deren Chromatin sich in dunkel färbbare Körnchen umwandelt; Bakterien. In der Leber zentrale Nekrosen. Im Knochenmark Degeneration und Karyorrhexis der Polynukleären. Niere starke parenchymatöse Nephritis. Zellen der Tubuli contorti geschwollen, Kerne unfärbbar, Schaltstücke erhalten.

V. Serbischer Soldat. Seit 14. V. im Krankenhaus. Exitus 26. V. Dekubitus. Eiterige Bronchitis; beginnende Pneumonie rechts; adhäsive Hepatitis; alte Perisplenitis; Milz gross; Niere weich (M.).

Milz blutreich; Degeneration der Polynukleären. Chromatinkugeln und grosse Bakterien. Niere: parenchymatöse Nephritis. Leber: Dissoziation der Zellen mit typischer Degeneration der Polynukleären. Ebenso Nebenniere.

Abnutzungspigment des Herzmuskels. Im Gehirn lokal unbedeutende Ansammlung von Zellen (Plasmazellen) um die Gefässe.

VI. Serbischer Soldat. Exitus 29. V. Sehr starkes Hirnödem; schlaffes Herz; Lunge: mässiges Ödem; vergrösserte, kolloide Schilddrüse; entartete Leber; Milz weich; Niere entartet; volle Blase (M.).

Milz: viele Blutplättchen; mässige Degeneration der Polynukleären. Chromatinkugeln. Zentrale Nekrose der Leber; einzelne Leberzellen zweikernig, auch Stadien der Amitose. An einzelnen Stellen sehen die Kerne hydrophisch, blasig degeneriert aus, wobei das Chromatin und oft der Kern peripher gedrängt werden (Fig. 20—22).

Niere: parenchymatöse Nephritis. Knochenmark: mässige Degeneration der Polynukleären und Megakaryozyten. Aufbrauchpigment im Herzmuskel. Geringe Zellansammlung um die Gehirngefässe.

VII. Z. M. Drittes Aufgebot. Soldat. 45 Jahre. Exitus 29. V. Kein besonderer Befund. Hyperämie der inneren Organe. Exanthem noch vorhanden (M.). Von VII. mit einer Laus *Macacus rhesus* III 30. V. infiziert.

An einzelnen Stellen in der Haut die von E. Fränkel beschriebenen Veränderungen um die Hautarterien angedeutet. Im Gehirn zahlreiche sehr typische Entzündungsherde mit Lymphozyten und Plasmazellen, sowie Zellansammlung um die feineren Gefässe lokaler Natur. Degeneration einzelner Ganglienzellen, Vermehrung der Trabantenzellen; Stabzellen.

VIII. B. Krankenwärter, 45 Jahre; im Krankenhaus infiziert. I. VI. 5 Uhr 15 Minuten plötzlich gestorben. Mässiger Potator. Spuren von Exanthem noch vorhanden. Fettherz; alter tuberkulöser Herd in der Lunge; weiche vergrösserte Milz; Niere sehr vergrössert, am Schnitt rotbraun (schwärzlich); sehr blutreich wie eine Kali-chloricum-Niere (M.). In den Fäzes Neutralfett, Fettsäurenadeln, wenig Bakterien. Milz viele Blutplättchen und Makrophagenzellen mit Blutplättchen und Erythrozyten. Degeneration der Polynuklearen und Megakaryozyten. In der Leber fällt die Degeneration der Polynuklearen auf, deren dunkel färbbarer Kern förmlich Myelinfiguren annimmt, die über die Zellperipherie nach aussen hervorsprossen und zu den mehrfach erwähnten Kügelchen und Körnchen sich umbilden. In der Leber findet man ausserdem Amitosen und makrophagenartige Zellen mit Blutplättchen. Im Gehirn sind kleine perivaskuläre Veränderungen und Entzündungsherde feststellbar, in den Ganglienzellen treten

[1]) Nach Baumgarten (Jahresbericht 1910) gibt Nicolle eine Vermehrung der Myelozyten an, „die als eigentliche Myelozyten im normalen Blut nicht vorkommen".



hier und dort die Holmgrenschen Kanälchen auf. Das Ganglienplasma ist vakuolisiert.

Bis in die letzte Zeit wurde das Fehlen eines typischen pathologisch-anatomischen Befundes für den Flecktyphus als charakteristisch angesehen. E. Fränkel gebührt das Verdienst, zuerst auf für Flecktyphus anscheinend spezifische Veränderungen im Kapillargebiete der Haut die Aufmerksamkeit gelenkt zu haben.

Fränkel selbst fasst seine bemerkenswerten Befunde in folgender Weise zusammen:

„Wir haben es mit einer ganz eigenartigen Erkrankung der feineren Hautarterien zu tun, die sich einmal als hyaline Umwandlung und Nekrose der innersten Wandschichten und andererseits als proliferativer, sich hauptsächlich in der Adventitia abspielender, zu umschriebener Knötchenbildung führender Prozess präsentiert und Veränderungen setzt, die am ehesten mit den von der sog. Periarteriitis nodosa her bekannten verglichen werden können."

Hlava beschreibt in der Revue d. med. tchèque (Annèe IV. Fasc. 1. p. 8) in der Haut eine starke Hyperämie oder miliare Hämorrhagie „um die Gefässe der Drüsen herum gelegene klein- und grosszellige Infiltrate mit zentralem Zerfall". — „Einmal fand ich ein papulöses Exanthem, wobei Kollikvation der mittleren Epithelschicht mit Immigration von Leukozyten vorhanden war."

In einem Fall fanden wir unter der Haut aus der Region des Exanthems eigenartige Transsudate, in denen verschieden grosse thioninfärbbare Kügelchen und Körnchen, die auch beim Scharlach auftreten, sichtbar waren (Fig. 24).

Gehirn. Uns gelang es ferner, im Gehirn sowohl der an Exanthematikus verstorbenen Menschen als auch der intravenös oder durch eine Laus infizierten Rhesusaffen verschieden grosse Entzündungsherde sowie seltener in der Gegend der obliterierten Gefässe Verödungs(Zerfalls-)herde, die bereits mit schwachen Vergrösserungen sichtbar waren und zu Lochbildungen führten, nachzuweisen. Ferner war lokal um die feineren Gefässe eine nicht immer sehr bedeutende, oft leicht übersehbare Ansammlung von Plasmazellen feststellbar. In den Entzündungsherden sind nächst Polynuklearen vereinzelte Endothelzellen, Plasmazellen, seltener bizarr geformte gelapptkernige Zellen neben gewucherten Gliazellen konstatiert worden. Stellenweise fielen die Ganglienzellen, die nicht selten sich durch einen starken Lipochromgehalt (Borrelsche Färbung) auszeichneten, einem Degenerationsprozess anheim, auch waren die Trabantenzellen (Begleitzellen) vermehrt, zuweilen zweikernig. Stabkernige Zellen sind nicht



vermisst worden. Die Bilder erinnerten nach Prof. Stargardt, dem ich die Präparate zeigen durfte, an analoge Erscheinungen bei der multiplen Sklerose, manche Bilder wiederum an die Landrysche Paralyse. In einzelnen Endothelzellen der Gefässe sind verschieden grosse, färbbare Körnchen und lipochromartige Pigmente nachgewiesen worden. Eine systematische Untersuchung der Exanthematikushirne von seiten der Neuropathologen dürfte sich lohnen; nur von dieser Seite darf man eine restlose Deutung der verwirrenden Zellbilder erhoffen.

Muskel. Bezüglich der Muskulatur beim Exanthematikus schreibt Kurschmann: „Mikroskopisch bieten die Muskeln die von Zenker beim Abdominaltyphus beschriebenen Veränderungen: einfache Atrophie der Bündel, körnigen und fettigen Zerfall, seltener und minder ausgedehnt wachsartige Degeneration.“

E. Ulrich hat die anatomischen Veränderungen der Muskeln genauer untersucht: «Las alteraciones que encontramos en los músculos de los tifosos corresponden al tipo de degeneración llamado degeneración vitrea de Zencker en sus diferentes períodos de evolucíon. Diremos desde luego que lesiones de la misma especie han sido descritas en la fiebre tifoidea, así como en otros muchos estados infecciosos; en consecuencia, ellas no son peculiares al tifo exanthematico.»

Auch Campbell hat eine wachsartige Degeneration der Muskel beobachtet.

In vielen Fällen ist eine braune Atrophie des Herzmuskels beobachtet worden, wobei das sog. Aufbrauchpigment polar von den Kernen aufgetreten ist.

Blutgefässsystem. Nächst der Hyperämie der inneren Organe fiel der Reichtum derselben an Blutplättchen und verschieden sich verändernden Polynuklearen auf. Die Blutplättchen sind oft von endothelartigen Zellen phagozytiert worden und täuschten so nicht selten besondere Einschlüsse vor (Fig. 19).

Bernhardt studierte das Vorkommen und den massenhaften Untergang der Blutplättchen bei akuten Infektionen insbesondere bei Scharlach und konnte dieselben in den Pulpazellen der Milz, in den Riesenzellen und in endothelialen Zellen (Milzstützzellen) (Kaufmann) nachweisen. Dieselben Bilder kehren bei der Exanthematikusinfektion wieder. Die Milzpulpazellen phagozytieren auch Erythrozyten. In den synzytienartigen Endothelien der Pfortaderkapillaren der Leber kommen auch Blutplättchen vor.

Wie bei der Rinderpest kann man innerhalb der Gehirngefässe in den Levaditischnitten auch schwarz bis braunschwarz gefärbte Granulationen nachweisen — doch gibt gerade die Levaditifärbung leicht



zu Trugschlüssen Anlass, so dass man auf diese Befunde kein grosses Gewicht legen darf.

Die Veränderung des Kernes der Polynuklearen kann man in den Schnitten gut verfolgen — in der Tendenz, möglichst grosse Oberfläche zu gewinnen, zerspratzt das Chromatin in bizarrer, zuweilen raketenartiger Form in der Zelle und tritt in Tröpfchenform an der Peripherie aus.

Auf die Vermehrung der Polynuklearen haben Port, Slatineano und Galesesco, Love, Nägeli, Rabinowitsch, Kirejev u. a. m. bereits die Aufmerksamkeit gelenkt.

Kirejev teilt nach einem Referat von R. Weinberg folgendes darüber mit:

„Mit dem Auftreten von Leukozytose wächst die Zahl der Neutrophilen und sinkt die der Leukozyten, ein Verhältnis, das sich bei der Wiederkehr zur Norm umkehrt; ein regelmässiges Verhalten der Übergangsform war nicht zu bemerken; Eosinophile fanden sich selten, bei erhöhter Temperatur gar nicht, in letalen Fällen sinkt progressiv die Zahl der Lymphozyten und wächst die der Neutrophilen trotz des allgemeinen Herabgehens der Leukozytenmenge."

Auf eine Milzvergrösserung bei der Exanthematikusinfektion wurde frühzeitig hingewiesen, Lebert betont das Auftreten der Milzschwellung mit bedeutender Erweichung — anscheinend fehlt die Milzvergrösserung nur da, wo der Tod frühzeitig eintritt. Die Blutplättchen- und Erythrozytenphagozytose der Milzpulpazellen ist bereits hervorgehoben worden. Manche Makrophagen sind ganz mit Erythrozyten erfüllt. Bei der weitgehenden Degeneration der Polynuklearen kann man in der Milz auch verschieden grosse Kernkugeln, Chromatinkügelchen und Granula nachweisen. — Hlava fand „öfters miliare Nekrosen".

Knochenmark. Stanischewsky hat in einer russisch geschriebenen Arbeit auf tiefgehende Veränderungen (Nekrosen und Karyorhexis) der Myelozyten und Polynuklearen im Knochenmark die Aufmerksamkeit gelenkt, wir können ihre Beobachtungen teilweise bestätigen — in einigen Fällen fielen auch die Megakaryozyten der Degeneration anheim.

Leber. „Die Leber bietet zwar nichts Charakteristisches, ist nur zuweilen mässig geschwellt, aber disseminierte Verfettungsherde mit verwischter Struktur und Zeichnung sind so häufig, dass sie gewissermassen zum Krankheitsprozess gehören" (Lebert). Krukenberg betonte beim Flecktyphus das Vorhandensein der Fettleber, während Kurschmann diese Angaben nicht bestätigen konnte.

Hlava fasst die Befunde bei Exanthematikus bezüglich der Leber in folgender Weise zusammen: „Neben mehr oder weniger ausgesprochener parenchymatöser Degeneration manchmal Hämorrhagien und kleinzellige Herde mit oder ohne Streptokokken.“

Mit Ausnahme bei einem mit dem Blutfiltrat intravenös infizierten Affen (s. sp.), wo eine Fettinfiltration der Leber auftrat, haben wir keinen Fall einer Verfettung der Leber beobachtet. In einigen Fällen trat eine zentrale Nekrose mit Dissoziation der Zellen auf. Die Kerne der Leberzellen teilten sich auch amitotisch (Fig. 23), wurden hydrophisch und in ihrem Inneren traten „Alveolen“ auf, die das Chromatin wandwärts drängten (Fig. 20—22). Auch diese weitgehend veränderten Kerne konnten noch einer Durchschnürung anheimfallen.

Als bemerkenswerte, wenn auch nicht charakteristische Befunde sekundärer Natur seien hier die Bronchopneumonien sowie parenchymatöse Nephritiden hervorgehoben.

Besonders charakteristisch für den Flecktyphus sind die Kapillarveränderungen in der Haut nach Fränkel, die Entzündungsherde im Gehirn, die Veränderung der Polynuklearen und die Veränderungen im Knochenmark (Stanischewsky). Sekundär muss die wachsartige Degeneration der Muskeln, das Auftreten des Aufbrauchpigmentes im Herzmuskel, die Blutplättchen- und Erythrozytenphagozytose sowie die eigenartige Kerndegeneration der Leberzellen (nicht immer) als bemerkenswert hervorgehoben werden. Immerhin sind jetzt für den Flecktyphus die „negativen Befunde“ nicht mehr so bezeichnend, wie ursprünglich angenommen worden ist. Hoffentlich können an einem allerdings nur grossen Sektionsmaterial all die schwebenden Fragen in der Zukunft bald gelöst werden.

Tierversuche.

Für Infektionsversuche standen uns in Serbien Affen und Meerschweinchen zur Verfügung.

Übertragungsversuche mit Blut von Typhus exanthematicus sind mit positivem Erfolg bis jetzt an folgenden Affen ausgeführt worden:

Schimpanse, *Macacus sinicus* (*Inuus sinicus* Wagn. Malbruk) (Nicolle, Conseil und Conor — für Versuche am geeignetsten), *M. rhesus* (Ricketts, Wilder, Dreyer, Fürth, Anderson und Goldberger), *M. cynomolgus* Wagn. (Nicolle, Conseil und Conor).

Gavino und Girard haben Übertragungsversuche an *Cebus capucinus* Geoffr., *Cebus hypoleucus*, *Ateles vellerosus*, *Mycetes villosus* und *Cercopithecus callitrichus* vorgenommen. (Die Nomenklatur der Tiere ist den Separatarbeiten entnommen worden.)



hier und dort die Holmgrenschen Kanälchen auf. Das Ganglienplasma ist vakuolisiert.

Bis in die letzte Zeit wurde das Fehlen eines typischen pathologisch-anatomischen Befundes für den Flecktyphus als charakteristisch angesehen. E. Fränkel gebührt das Verdienst, zuerst auf für Flecktyphus anscheinend spezifische Veränderungen im Kapillargebiete der Haut die Aufmerksamkeit gelenkt zu haben.

Fränkel selbst fasst seine bemerkenswerten Befunde in folgender Weise zusammen:

„Wir haben es mit einer ganz eigenartigen Erkrankung der feineren Hautarterien zu tun, die sich einmal als hyaline Umwandlung und Nekrose der innersten Wandschichten und andererseits als proliferativer, sich hauptsächlich in der Adventitia abspielender, zu umschriebener Knötchenbildung führender Prozess präsentiert und Veränderungen setzt, die am ehesten mit den von der sog. Periarteriitis nodosa her bekannten verglichen werden können.“

Hlava beschreibt in der Revue d. med. tchèque (Annèe IV. Fasc. 1. p. 8) in der Haut eine starke Hyperämie oder miliare Hämorrhagie „um die Gefässe der Drüsen herum gelegene klein- und grosszellige Infiltrate mit zentralem Zerfall“. — „Einmal fand ich ein papulöses Exanthem, wobei Kollikvation der mittleren Epithelschicht mit Immigration von Leukozyten vorhanden war.“

In einem Fall fanden wir unter der Haut aus der Region des Exanthems eigenartige Transsudate, in denen verschieden grosse thioninfärbbare Kügelchen und Körnchen, die auch beim Scharlach auftreten, sichtbar waren (Fig. 24).

Gehirn. Uns gelang es ferner, im Gehirn sowohl der an Exanthematikus verstorbenen Menschen als auch der intravenös oder durch eine Laus infizierten Rhesusaffen verschieden grosse Entzündungsherde sowie seltener in der Gegend der obliterierten Gefässe Verödungs(Zerfalls-)herde, die bereits mit schwachen Vergrösserungen sichtbar waren und zu Lochbildungen führten, nachzuweisen. Ferner war lokal um die feineren Gefässe eine nicht immer sehr bedeutende, oft leicht übersehbare Ansammlung von Plasmazellen feststellbar. In den Entzündungsherden sind nächst Polynuklearen vereinzelte Endothelzellen, Plasmazellen, seltener bizarr geformte gelapptkernige Zellen neben gewucherten Gliazellen konstatiert worden. Stellenweise fielen die Ganglienzellen, die nicht selten sich durch einen starken Lipochromgehalt (Borrelsche Färbung) auszeichneten, einem Degenerationsprozess anheim, auch waren die Trabantenzellen (Begleitzellen) vermehrt, zuweilen zweikernig. Stabkernige Zellen sind nicht



vermisst worden. Die Bilder erinnerten nach Prof. Stargardt, dem ich die Präparate zeigen durfte, an analoge Erscheinungen bei der multiplen Sklerose, manche Bilder wiederum an die Landrysche Paralyse. In einzelnen Endothelzellen der Gefässe sind verschieden grosse, färbbare Körnchen und lipochromartige Pigmente nachgewiesen worden. Eine systematische Untersuchung der Exanthematikushirne von seiten der Neuropathologen dürfte sich lohnen; nur von dieser Seite darf man eine restlose Deutung der verwirrenden Zellbilder erhoffen.

Muskel. Bezüglich der Muskulatur beim Exanthematikus schreibt Kurschmann: „Mikroskopisch bieten die Muskeln die von Zenker beim Abdominaltyphus beschriebenen Veränderungen: einfache Atrophie der Bündel, körnigen und fettigen Zerfall, seltener und minder ausgedehnt wachsartige Degeneration.“

E. Ulrich hat die anatomischen Veränderungen der Muskeln genauer untersucht: «Las alteraciones que encontramos en los músculos de los tifosos corresponden al tipo de degeneración llamado degeneración vitrea de Zencker en sus diferentes períodos de evolucíon. Diremos desde luego que lesiones de la misma especie han sido descritas en la fiebre tifoidea, así como en otros muchos estados infecciosos; en consecuencia, ellas no son peculiares al tifo exanthematico.»

Auch Campbell hat eine wachsartige Degeneration der Muskel beobachtet.

In vielen Fällen ist eine braune Atrophie des Herzmuskels beobachtet worden, wobei das sog. Aufbrauchpigment polar von den Kernen aufgetreten ist.

Blutgefässsystem. Nächst der Hyperämie der inneren Organe fiel der Reichtum derselben an Blutplättchen und verschieden sich verändernden Polynuklearen auf. Die Blutplättchen sind oft von endothelartigen Zellen phagozytiert worden und täuschten so nicht selten besondere Einschlüsse vor (Fig. 19).

Bernhardt studierte das Vorkommen und den massenhaften Untergang der Blutplättchen bei akuten Infektionen insbesondere bei Scharlach und konnte dieselben in den Pulpazellen der Milz, in den Riesenzellen und in endothelialen Zellen (Milzstützzellen) (Kaufmann) nachweisen. Dieselben Bilder kehren bei der Exanthematikusinfektion wieder. Die Milzpulpazellen phagozytieren auch Erythrozyten. In den synzytienartigen Endothelien der Pfortaderkapillaren der Leber kommen auch Blutplättchen vor.

Wie bei der Rinderpest kann man innerhalb der Gehirngefässe in den Levaditischnitten auch schwarz bis braunschwarz gefärbte Granulationen nachweisen — doch gibt gerade die Levaditifärbung leicht





zu Trugschlüssen Anlass, so dass man auf diese Befunde kein grosses Gewicht legen darf.

Die Veränderung des Kernes der Polynuklearen kann man in den Schnitten gut verfolgen — in der Tendenz, möglichst grosse Oberfläche zu gewinnen, zerspratzt das Chromatin in bizarrer, zuweilen raketenartiger Form in der Zelle und tritt in Tröpfchenform an der Peripherie aus.

Auf die Vermehrung der Polynuklearen haben Port, Slatineano und Galesesco, Love, Nägeli, Rabinowitsch, Kirejev u. a. m. bereits die Aufmerksamkeit gelenkt.

Kirejev teilt nach einem Referat von R. Weinberg folgendes darüber mit:

„Mit dem Auftreten von Leukozytose wächst die Zahl der Neutrophilen und sinkt die der Leukozyten, ein Verhältnis, das sich bei der Wiederkehr zur Norm umkehrt; ein regelmässiges Verhalten der Übergangsform war nicht zu bemerken; Eosinophile fanden sich selten, bei erhöhter Temperatur gar nicht, in letalen Fällen sinkt progressiv die Zahl der Lymphozyten und wächst die der Neutrophilen trotz des allgemeinen Herabgehens der Leukozytenmenge.“

Auf eine Milzvergrösserung bei der Exanthematikusinfektion wurde frühzeitig hingewiesen, Lebert betont das Auftreten der Milzschwellung mit bedeutender Erweichung — anscheinend fehlt die Milzvergrösserung nur da, wo der Tod frühzeitig eintritt. Die Blutplättchen- und Erythrozytenphagozytose der Milzpulpazellen ist bereits hervorgehoben worden. Manche Makrophagen sind ganz mit Erythrozyten erfüllt. Bei der weitgehenden Degeneration der Polynuklearen kann man in der Milz auch verschieden grosse Kernkugeln, Chromatinkügelchen und Granula nachweisen. — Hlava fand „öfters miliare Nekrosen“.

Knochenmark. Stanischewsky hat in einer russisch geschriebenen Arbeit auf tiefgehende Veränderungen (Nekrosen und Karyorhexis) der Myelozyten und Polynuklearen im Knochenmark die Aufmerksamkeit gelenkt, wir können ihre Beobachtungen teilweise bestätigen — in einigen Fällen fielen auch die Megakaryozyten der Degeneration anheim.

Leber. „Die Leber bietet zwar nichts Charakteristisches, ist nur zuweilen mässig geschwellt, aber disseminierte Verfettungsherde mit verwischter Struktur und Zeichnung sind so häufig, dass sie gewissermassen zum Krankheitsprozess gehören“ (Lebert). Krukenberg betonte beim Flecktyphus das Vorhandensein der Fettleber, während Kurschmann diese Angaben nicht bestätigen konnte.



2. Meerschweinchen kann man auch intraperitoneal passageweise infizieren und dann zurück wieder mit Erfolg bei einem *Macacus sinicus* unter den üblichen Erscheinungen (Kurve, Blutbild) eine Exanthematikusinfektion auslösen.

3. Die Meerschweinchen reagieren auf die Infektion mit Fieber, magern oft an der Hinterhand in eigenartiger Weise ab, im Blute fällt oft die hohe Zahl der Übergangszellen auf. Durch die Exanthematikusinfektion kommt es bei Meerschweinchen leicht zu sekundären Mischinfektionen (vgl. Schweinepest, Scharlach, Variola), denen sie zuweilen erliegen.

4. Mit der Lumbalpunktatflüssigkeit kann man Meerschweinchen intraperitoneal und intrakardial nicht infizieren.

Zur Übertragung und Filtration des Typhus exanthematicus.

Die Frage nach der Übertragung des Flecktyphus ist durch die Untersuchungen von H. Taylor Ricketts und Russell, M. Wilder, sowie durch Nicolle und seine Mitarbeiter Comte, Conseil, Conor und Jaeggy in die richtigen Bahnen gelenkt worden.

In den Flecktyphusbaracken in Belgrad sind von uns keine Wanzen beobachtet worden; Fliegen waren um die Jahreszeit in Belgrad sehr reichlich vorhanden. Trotzdem die Kranken vorher gereinigt worden sind, sind doch noch allerdings wenige Kleiderläuse gefunden worden, auf die allein die drei Krankenhausinfektionen zurückgeführt werden können. Bei der grossen Menge von Fliegen hätte in der Stadt Belgrad selbst eine Epidemie ausbrechen müssen, was durchaus nicht der Fall war. Der gesamte Verlauf der Belgrader Epidemie sprach vielmehr in klarer Weise dafür, dass **nur** die Läuse die Verbreiter des Kontagiums sind. — Kleiderläuse gehen in kleinen Glastuben, in die Watteflöckchen oder Fliesspapierfragmente gebracht worden sind, bei Zimmertemperatur ohne künstliche Fütterung meist am 3. Tage zugrunde, man kann sie aber an der rasierten Bauchhaut eines Meerschweinchens zum Saugen veranlassen. Es ist uns nicht gelungen, Meerschweinchen durch den Biss der Kleiderläuse zu infizieren. Dagegen ergab ein Infektionsversuch an einem Rhesusaffen ein positives Resultat.

An einem kleinen weiblichen *Macacus rhesus* (III) (Kurve 14) wurde am 30. V. eine Kleiderlaus, die von der Leiche Z. M. († 29. V., Sektion VII, typische Gehirnveränderungen) stammte und wahrscheinlich zuletzt am 28. V. gesogen hatte, angesetzt. Die Kleiderlaus sog sofort am 28. V., ebenso am 31. V. Leider wurde das Tier später lädiert (bei den Läusen tritt sehr leicht die Lakunomflüssigkeit aus) und daher in physiologischer Kochsalzlösung zerrieben und intravenös injiziert. Am 11. bzw. 17. Tag wies der Affe eine Temperatursteigerung auf und die Zahl



der gekörnten Polynuklearen war im Steigen begriffen. Am 15. VI. wurde das Tier getötet. Das Gehirn war hyperämisch und wies kleine typische Entzündungsherde. analog denen des Menschen auf, die nicht vergrösserte Milz enthielt zahlreiche Blutplättchen, die stellenweise in makrophagenähnlichen Zellen inokuliert waren (vgl. Mensch).

Aus diesem Versuch geht nur hervor, dass eine einzige Kleiderlaus, die vor zwei Tagen an einem Kranken gesogen hatte, mit Erfolg infizieren kann. In bezug auf die Entwickelungsweise und -dauer des Virus im Insektenkörper kann man aus dem Versuch keine Schlüsse ziehen. Der getötete Affe wurde in Analogie zu dem Versuch der Übertragung der zweiten Meerschweinchenpassage auf Affen (*M. sinicus*, positiv) für eine Übertragung des Virus auf Meerschweinchen verwendet (Kreuzversuch). Das Tier wurde am 15. VI. entblutet und mit 3 ccm defibrinierten Blutes wurde ein Meerschweinchen VI am 15. IV. intraperitoneal infiziert. Das Tier bekam keine Temperatursteigerung, dagegen stieg am 20. VI. die Zahl der Übergangszellen an. Im Blut waren Hämatoblasten, Halbmondkörper (auch im Affenblut), Basophilie und Polychromasie nachweisbar. Das Tier frass wenig und magerte stark ab, am 26. VI. wurde es getötet; innere Veränderungen sind nicht beobachtet worden.

Vielfach diskutiert wurde die Frage nach der Filtrationsmöglichkeit des Flecktyphusvirus — Anderson und Goldberger, Dreyer und Campbell hatten negative Resultate zu verzeichnen, Nicolle filtrierte das durch Gerinnung gewonnene Serum und erhielt von 6 Versuchen einmal ein schwach positives Ergebnis, d. h. das so infizierte Tier erwies sich späteren Nachimpfungen gegenüber als immun. Wilder kommt zum folgenden Resultat: "The serum from the blood of typhus patients is infective. The virus of typhus is apparently non-filterable blood serum losing its infectivity on passing through a Berkefeldfilter. In one experiment howewer a monkey was seemingly vaccinated by on inoculation of filtered blood serum." —

In Hamburg haben wir gleichfalls Filtrationsversuche mit Silberschmidt- und Berkefeldfiltern angestellt. Die Versuche zerfielen in drei Gruppen: a) Wurde das Gesamtblut durch Reiben im rauhen Porzellanmörser tüchtig durchgearbeitet und filtriert (aufgeschlossenes Blut), wobei physiologische Kochsalzlösung unter Umrühren nachgefüllt wurde; b) wurde nur das Serum des defibrinierten Blutes (Glasperlen) durch Berkefeldkerzen filtriert; c) wurde das zentrifugierte und gewaschene Blutsediment durch eine hypotonische Kochsalzlösung hämolytisch gemacht, im rauhen Porzellanmörser längere Zeit gerieben und in einer Verdünnung von 1:12 durch Silberschmidtmikrofilter filtriert.



Aus unseren Versuchen an Rhesusaffen geht hervor:

a) Die *Macacus rhesus* sind nach einer Inkubation von 8—12 Tagen mit dem Blut (0,7—1,5 ccm) der Kranken intravenös infizierbar.

b) Sowohl mit dem gewaschenen Blut als auch mit dem Serum am 19. Krankheitstag kann man mit einem gewissen Erfolg Rhesusaffen infizieren. Die Patienten waren seit 5 bzw. 6 Tagen entfiebert.

c) Die Krankheit äussert sich bei den Affen nur in einer Temperatursteigerung (tägliche Temperaturmessung ist notwendig), in einer Blutbildveränderung (Polynukleare) und in einer Körnelung der Polynuklearen, deren Kern reicher gegliedert ist und in deren Protoplasma die neutrophile Granula dicht und verändert erscheint. Ein Exanthem konnte bei den Affen nicht nachgewiesen werden; in einigen Fällen war nur das Gesicht der Tiere gerötet.

In pathologisch-anatomischer Hinsicht fiel uns oft eine Hyperämie der inneren Organe, das Auftreten von Blutplättchen in der Milz und Leber, sowie zuweilen eine Veränderung der Leberzellkerne auf.

Besonders hervorzuheben ist aber bei der stärkeren Infektion das Auftreten von perivaskulären Veränderungen (Plasmazellen) im Gehirn sowie das Vorkommen von Entzündungsherden wie beim Menschen (Affe I und III s. S. 12).

Meerschweinchenversuche.

Die Empfänglichkeit des Meerschweinchens für Flecktyphus ist von Nicolle, Conseil und Conor sowie von Gavino und Girard nachgewiesen worden.

Mit Meerschweinchen haben ferner Pignet, Klodnitzky, Fürth, Dreyer u. a. m. experimentiert.

In Serbien, wo Meerschweinchen in einer nur beschränkten Zahl uns zur Verfügung standen, sind folgende Versuche ausgeführt worden:

I. Meerschweinchen II erhielt intrakardial am 24. V. 0,5 ccm Blut von Halil Achmed am 7. Krankheitstag. Am 10. Tag reagierte das Tier mit Fieber (Kurve 4). Die Zahl der Polynuklearen war nicht wesentlich verändert, dagegen traten grosskernige Makrophagen (Übergangszellen) mit stark entwickeltem Zentralapparat auf.

Von Meerschweinchen II wurde Meerschweinchen IV (Kurve 5) mit ca. 3/4 ccm Zitratblut intrakardial infiziert und reagierte am 7. Tag durch eine Temperatursteigerung. Am 15. VI. wurde das Meerschweinchen IV getötet und mit 2 ccm defibriniertem Blut wurde ein *Macacus (Inuus) sinicus Wagn.* (Hutaffe) intra-



zunächst ein Meerschwein mit grossen Mengen des Filtrates (gegen 10 ccm) intraperitoneal infiltriert (17. III. 14). Am nächsten Tage war das Tier moribund und von ihm wurden gleich 3 ccm Blut auf ein anderes Meerschwein weiter geimpft. Das Tier reagierte am 24. III. mit einer Temperatursteigerung (Kurve 16), am 27. III. wurde es getötet und 6 ccm seines Blutes sind auf einen Macacus rhesus (sinicus waren nicht käuflich) intraperitoneal verimpft worden. Das getötete Meerschwein wies nebst einer Milz- und Nebennierenvergrösserung in pathologischer Hinsicht nichts Besonderes auf. Der Macacus rhesus (Affe 3, Serie 2, Hamburg, Kurve 17) reagierte am 6. Tage mit einer Temperatur von 39,1° C, die durch 10 Tage anhielt, später kam es zu einer Remission, die vom 19. IV. ab dauernd einer normalen Temperatur den Platz räumte. —

Aus dem ganzen Verhalten (Fieberkurve des Meerschweinchen, neg. Befund, Fieberkurve des Affen 3 am 11. Tag. Schwache Blutbildveränderung) müssen wir wohl auch diesen Versuch zu den positiven rechnen.

Wenn nicht in allen Fällen, so kann man unter Umständen mit dem Serum (1:5) des mit Glassperlen stark defibrinierten Blutes des Patienten, sowie mit dem dreimal gewaschenen Blut, das hämolytisch und zerrieben worden ist (Verdünnung 1:12), im ersten Fall durch Berkefeldfilter, im letzten Fall durch Silberschmidtmikrofilter mit Wahrscheinlichkeit das Virus im positiven Sinne filtrieren (vgl. die Deduktionen von Nicolle und seiner Mitarbeiter). Die Filtrate waren steril.

Wie wiederholte Filtrationsversuche mit Vakzine, Epitheliom der Tauben und Gelbsucht der Seidenraupen ergaben, ist das Filtermaterial grossen individuellen Schwankungen unterworfen und viel von dem Ausgangsmaterial wird durch die Adsorption verloren. Vielleicht könnten uns besondere Kapillarfilter aus Glasplatten, wobei man die Dimension der Kapillarräume auf optischem Wege berechnet, insofern weiterführen, als sie die „wirksame Porengrösse" konstant gestalten und den Adsorptionsfaktor vermindern — allerdings stösst selbst die versuchsweise Konstruktion eines solchen Filters zunächst auf Schwierigkeiten. —

Kaninchen konnten bis jetzt mit sicherem Erfolg mit Flecktyphus nicht infiziert werden[1]; wir nahmen uns vor, über die Frage, inwiefern diese anscheinend refraktären Tiere als Flecktyphusträger gelten könnten, reihenweise Versuche anzustellen. Zunächst können wir aber nur über ein positives Resultat berichten.

Ein Kaninchen wurde intravenös (Ohr) mit 5 ccm Blut vom 8. Krankheitstag (russischer Auswanderer, Hamburg) sowie mit 7 ccm Blut intraperitoneal infiziert. Nach 24 Stunden wurde das Tier getötet und sowohl das Peritonealexsudat als auch das Blut auf je ein Meerschwein verimpft. Im ersten Fall erhielten wir keine Kurve, im letzten Fall wies das am 18. III. 14 infizierte Meerschwein am

[1]) Dreyer hat bei einem Kaninchen eine Temperatursteigerung beobachtet.

2. Meerschweinchen kann man auch intraperitoneal passageweise infizieren und dann zurück wieder mit Erfolg bei einem *Macacus sinicus* unter den üblichen Erscheinungen (Kurve, Blutbild) eine Exanthematikusinfektion auslösen.

3. Die Meerschweinchen reagieren auf die Infektion mit Fieber, magern oft an der Hinterhand in eigenartiger Weise ab, im Blute fällt oft die hohe Zahl der Übergangszellen auf. Durch die Exanthematikusinfektion kommt es bei Meerschweinchen leicht zu sekundären Mischinfektionen (vgl. Schweinepest, Scharlach, Variola), denen sie zuweilen erliegen.

4. Mit der Lumbalpunktatflüssigkeit kann man Meerschweinchen intraperitoneal und intrakardial nicht infizieren.

Zur Übertragung und Filtration des Typhus exanthematicus.

Die Frage nach der Übertragung des Flecktyphus ist durch die Untersuchungen von H. Taylor Ricketts und Russell, M. Wilder, sowie durch Nicolle und seine Mitarbeiter Comte, Conseil, Conor und Jaeggy in die richtigen Bahnen gelenkt worden.

In den Flecktyphusbaracken in Belgrad sind von uns keine Wanzen beobachtet worden; Fliegen waren um die Jahreszeit in Belgrad sehr reichlich vorhanden. Trotzdem die Kranken vorher gereinigt worden sind, sind doch noch allerdings wenige Kleiderläuse gefunden worden, auf die allein die drei Krankenhausinfektionen zurückgeführt werden können. Bei der grossen Menge von Fliegen hätte in der Stadt Belgrad selbst eine Epidemie ausbrechen müssen, was durchaus nicht der Fall war. Der gesamte Verlauf der Belgrader Epidemie sprach vielmehr in klarer Weise dafür, dass **nur** die Läuse die Verbreiter des Kontagiums sind. — Kleiderläuse gehen in kleinen Glastuben, in die Watteflöckchen oder Fliesspapierfragmente gebracht worden sind, bei Zimmertemperatur ohne künstliche Fütterung meist am 3. Tage zugrunde, man kann sie aber an der rasierten Bauchhaut eines Meerschweinchens zum Saugen veranlassen. Es ist uns nicht gelungen, Meerschweinchen durch den Biss der Kleiderläuse zu infizieren. Dagegen ergab ein Infektionsversuch an einem Rhesusaffen ein positives Resultat.

An einem kleinen weiblichen *Macacus rhesus* (III) (Kurve 14) wurde am 30. V. eine Kleiderlaus, die von der Leiche Z. M. († 29. V., Sektion VII, typische Gehirnveränderungen) stammte und wahrscheinlich zuletzt am 28. V. gesogen hatte, angesetzt. Die Kleiderlaus sog sofort am 28. V., ebenso am 31. V. Leider wurde das Tier später lädiert (bei den Läusen tritt sehr leicht die Lakunomflüssigkeit aus) und daher in physiologischer Kochsalzlösung zerrieben und intravenös injiziert. Am 11. bzw. 17. Tag wies der Affe eine Temperatursteigerung auf und die Zahl



der gekörnten Polynuklearen war im Steigen begriffen. Am 15. VI. wurde das Tier getötet. Das Gehirn war hyperämisch und wies kleine typische Entzündungsherde, analog denen des Menschen auf, die nicht vergrösserte Milz enthielt zahlreiche Blutplättchen, die stellenweise in makrophagenähnlichen Zellen inokuliert waren (vgl. Mensch).

Aus diesem Versuch geht nur hervor, dass eine einzige Kleiderlaus, die vor zwei Tagen an einem Kranken gesogen hatte, mit Erfolg infizieren kann. In bezug auf die Entwickelungsweise und -dauer des Virus im Insektenkörper kann man aus dem Versuch keine Schlüsse ziehen. Der getötete Affe wurde in Analogie zu dem Versuch der Übertragung der zweiten Meerschweinchenpassage auf Affen (*M. sinicus*, positiv) für eine Übertragung des Virus auf Meerschweinchen verwendet (Kreuzversuch). Das Tier wurde am 15. VI. entblutet und mit 3 ccm defibrinierten Blutes wurde ein Meerschweinchen VI am 15. IV. intraperitoneal infiziert. Das Tier bekam keine Temperatursteigerung, dagegen stieg am 20. VI. die Zahl der Übergangszellen an. Im Blut waren Hämatoblasten, Halbmondkörper (auch im Affenblut), Basophilie und Polychromasie nachweisbar. Das Tier frass wenig und magerte stark ab, am 26. VI. wurde es getötet; innere Veränderungen sind nicht beobachtet worden.

Vielfach diskutiert wurde die Frage nach der Filtrationsmöglichkeit des Flecktyphusvirus — Anderson und Goldberger, Dreyer und Campbell hatten negative Resultate zu verzeichnen, Nicolle filtrierte das durch Gerinnung gewonnene Serum und erhielt von 6 Versuchen einmal ein schwach positives Ergebnis, d. h. das so infizierte Tier erwies sich späteren Nachimpfungen gegenüber als immun. Wilder kommt zum folgenden Resultat: "The serum from the blood of typhus patients is infective. The virus of typhus is apparently non-filterable blood serum losing its infectivity on passing through a Berkefeldfilter. In one experiment howewer a monkey was seemingly vaccinated by on inoculation of filtered blood serum." —

In Hamburg haben wir gleichfalls Filtrationsversuche mit Silberschmidt- und Berkefeldfiltern angestellt. Die Versuche zerfielen in drei Gruppen: a) Wurde das Gesamtblut durch Reiben im rauhen Porzellanmörser tüchtig durchgearbeitet und filtriert (aufgeschlossenes Blut), wobei physiologische Kochsalzlösung unter Umrühren nachgefüllt wurde; b) wurde nur das Serum des defibrinierten Blutes (Glasperlen) durch Berkefeldkerzen filtriert; c) wurde das zentrifugierte und gewaschene Blutsediment durch eine hypotonische Kochsalzlösung hämolytisch gemacht, im rauhen Porzellanmörser längere Zeit gerieben und in einer Verdünnung von 1:12 durch Silberschmidtmikrofilter filtriert.



Von mehreren **negativen** Versuchen sind hier folgende, anscheinend positive Versuche mitzuteilen:

Nach der Methode a) wurde das **Zitratblut** des Falles J. (Eppendorfer Krankenhaus, Blutbild positiv, Veränderungen in der Haut nach E. Fränkel positiv; veröffentlichter Fall) sorgfältig im Porzellanmörser durchgearbeitet, mit NaCl verdünnt und durch eine Berkefeldkerze filtriert (ca. 4 Std.). Das Filtrat erwies sich auf Agar und Bouillonnährböden als steril.

Ein kleiner Mangabeaffe (*Cercopithecus fuliginosus*) erhielt am 27. IX. 13 2 ccm intravenös injiziert; seine Temperatur schwankte mehrmals um 39° C, am 8. X. (am 11. Tag) wies sie 39,6° C auf

9. X.	38,8° C	39,3° C
10. X.	39,1° C	39,6° C
11. X.	39,3° C	**40,1° C**
12. X.	39° C	39° C
13. X.	38,8° C	38,9° C
14. X.	38,6° C	38,8° C.

Am 16. X. wurde der Mangabeaffe mit dem Blut desselben am 15. Tag entfieberten Patienten, das auf der elektrischen Zentrifuge von dem Immunserum vollkommen durch wiederholtes Waschen befreit worden ist, intravenös (1 ccm) nachinfiziert.

Am 18. X. stieg die Temperatur abends auf 39,4° C. Eine typische Kurve wurde nicht mehr erzielt, obzwar die Temperatur des Affen bis zum 11. XI. gemessen wurde; Resultat undeutlich.

In einem zweiten Fall (russischer Auswanderer, Eppendorfer Krankenhaus) wurde das 3 mal gewaschene, vorher durch Schütteln mit Glasperlen defibrinierte Blut durch eine hypotonische Kochsalzlösung (physiol. Kochsalzlösung + Aqua destill.) hämolytisch gemacht, lange Zeit im Porzellanmörser gerieben und dann in einer Verdünnung von 1 : 12 in einem Zeitraum von ca. 4 Stunden durch ein Silberschmidtmikrofilter mit Prodigiosus zusammen filtriert (Methode c). Das Filtrat umfasste nicht ganz 3 ccm; Kulturen blieben steril. Ein kleiner Rhesusaffe wurde intravenös mit gut 2 ccm des Filtrates injiziert und zeigte nach einer Inkubation (17. III. bis 28. III.) von 11 Tagen eine leichte, dann andauernde Temperatursteigerung (Kurve 15).

Das Blutbild war gleichfalls verändert. Das Tier starb am 25. IV. 1914. Das Gesicht war ödematös, bei der Sektion sind abgesehen von einer Zwerchfellverwachsung **keine** Veränderungen der inneren Organe beobachtet worden. Im **Gehirn** waren keine typischen Entzündungsherde vorhanden, an einigen Gefässen sind vereinzelte Plasmazellen beobachtet worden. In den Ganglienzellen fielen zahlreiche Holmgrensche Kanälchen auf, an einigen Stellen waren die Trabantenzellen vermehrt. Die Milz war blutreich, die Nebenniere enthielt eigenartige, hyaline, geschichtete Körper; in der Leber waren viele Polynukleare sichtbar, vor allem fiel in ihr eine Fettinfiltration ohne Nekrose auf. Die Herzmuskelkerne nahmen stellenweise die Lunettenform an. Das Ergebnis dieses Versuches möchte ich als „schwach positiv“ zusammenfassen.

Schliesslich wurde das Serum desselben Kranken (Methode b) in einer Verdünnung von 1 : 5 durch ein Berkefeldfilter filtriert. Von der Voraussetzung ausgehend, dass im Serum das Virus sehr verteilt sein muss (Nicolle), wurde



zunächst ein Meerschwein mit grossen Mengen des Filtrates (gegen 10 ccm) intraperitoneal infiltriert (17. III. 14). Am nächsten Tage war das Tier moribund und von ihm wurden gleich 3 ccm Blut auf ein anderes Meerschwein weiter geimpft. Das Tier reagierte am 24. III. mit einer Temperatursteigerung (Kurve 16), am 27. III. wurde es getötet und 6 ccm seines Blutes sind auf einen Macacus rhesus (sinicus waren nicht käuflich) intraperitoneal verimpft worden. Das getötete Meerschwein wies nebst einer Milz- und Nebennierenvergrösserung in pathologischer Hinsicht nichts Besonderes auf. Der Macacus rhesus (Affe 3. Serie 2, Hamburg, Kurve 17) reagierte am 6. Tage mit einer Temperatur von 39,1° C, die durch 10 Tage anhielt, später kam es zu einer Remission, die vom 19. IV. ab dauernd einer normalen Temperatur den Platz räumte. —

Aus dem ganzen Verhalten (Fieberkurve des Meerschweinchen, neg. Befund, Fieberkurve des Affen 3 am 11. Tag. Schwache Blutbildveränderung) müssen wir wohl auch diesen Versuch zu den positiven rechnen.

Wenn nicht in allen Fällen, so kann man unter Umständen mit dem Serum (1 : 5) des mit Glassperlen stark defibrinierten Blutes des Patienten, sowie mit dem dreimal gewaschenen Blut, das hämolytisch und zerrieben worden ist (Verdünnung 1 : 12), im ersten Fall durch Berkefeldfilter, im letzten Fall durch Silberschmidtmikrofilter mit Wahrscheinlichkeit das Virus im positiven Sinne filtrieren (vgl. die Deduktionen von Nicolle und seiner Mitarbeiter). Die Filtrate waren steril.

Wie wiederholte Filtrationsversuche mit Vakzine, Epitheliom der Tauben und Gelbsucht der Seidenraupen ergaben, ist das Filtermaterial grossen individuellen Schwankungen unterworfen und viel von dem Ausgangsmaterial wird durch die Adsorption verloren. Vielleicht könnten uns besondere Kapillarfilter aus Glasplatten, wobei man die Dimension der Kapillarräume auf optischem Wege berechnet, insofern weiterführen, als sie die „wirksame Porengrösse" konstant gestalten und den Adsorptionsfaktor vermindern — allerdings stösst selbst die versuchsweise Konstruktion eines solchen Filters zunächst auf Schwierigkeiten. —

Kaninchen konnten bis jetzt mit sicherem Erfolg mit Flecktyphus nicht infiziert werden[1]); wir nahmen uns vor, über die Frage, inwiefern diese anscheinend refraktären Tiere als Flecktyphusträger gelten könnten, reihenweise Versuche anzustellen. Zunächst können wir aber nur über ein positives Resultat berichten.

Ein Kaninchen wurde intravenös (Ohr) mit 5 ccm Blut vom 8. Krankheitstag (russischer Auswanderer, Hamburg) sowie mit 7 ccm Blut intraperitoneal infiziert. Nach 24 Stunden wurde das Tier getötet und sowohl das Peritonealexsudat als auch das Blut auf je ein Meerschwein verimpft. Im ersten Fall erhielten wir keine Kurve, im letzten Fall wies das am 18. III. 14 infizierte Meerschwein am

[1]) Dreyer hat bei einem Kaninchen eine Temperatursteigerung beobachtet.

9. Tage (27. III.) eine charakteristische Temperatursteigerung auf (Kurve 18). Es magerte besonders an der Hinterhand in typischer Weise ab und wurde am I. IV. früh im moribunden Zustande vorgefunden. Das Tier wurde getötet. Die Milz war kaum vergrössert, die übrigen Organe waren nicht verändert, in der Leber war eine kleine nekrotische Stelle, von der auf Agar ein Stäbchen gezüchtet wurde. Agarkulturen von Milz-, Blut- und Nebennierenmaterial blieben steril. In Schnitten wurde eine lokale Verfettung der Leber und Nekrose festgestellt; in der Milz fiel eine Blutkörperphagozytose auf. Von dem Meerschwein wurde ein anderes Tier weitergeimpft, das nur anfangs mit einer Temperatursteigerung (39,9° C) reagierte. Aus dem Versuch folgt, dass das refraktäre Kaninchen durch 24 Stunden das Flecktyphusvirus in seiner Blutbahn beherbergen kann; mit dessen Blut konnte mit Erfolg ein empfängliches Meerschweinchen infiziert werden.

Da die vorliegende Arbeit nur im Rahmen eines Berichtes über unsere durchaus nicht abgeschlossenen Untersuchungen (Virusfrage) und Versuche (Kultur, Filtration und Virusträger) Rechenschaft bringen soll, haben wir von einer weitgehenden historischen und vergleichenden Literaturübersicht Abstand genommen und dieses mussten wir um so mehr tuen, als die zahlreichen Arbeiten über den Flecktyphus aus russischen, slavischen und spanischen Zeitschriften uns nicht zur Verfügung standen. Für diesen Bericht wurden nur die in der nachstehenden Literaturübersicht namhaft gemachten Arbeiten, die uns entweder direkt oder aus Referaten zugänglich waren, benutzt.

Figurenerklärung.

Die Zeichnungen sind ohne jegliche Anleitung von Frl. H. Sikora mit dem Zeichenapparat entworfen worden.

Tafel V.

Fig. 1—11. Polynukleare.

Fig. 1. Paravitalfärbung mit Giemsafarbstoff (1 Gutta auf 1 ccm Aqua dest.). Vergr. 2000; rot = Doehlesche Körper; dunkellila = fragliche Körper (K_x).

Fig. 2 und 3. Oxydasereaktion. Vergr. 2000.

Fig. 4. Polynuklearer L. mit Doehles Körper und K_x (Fall Potulic 30. V. 13) Vergr. 1400.

Fig. 5. P. Giemsafärbung stark mit Alkohol differenziert. K_x (Fall Manailowic 5. VI.). Vergr. 1400.

Fig. 6. P. Giemsafärbung (normal) K_x. (Fall Manailowic 28. VI.) Vergr. 1400.

Fig. 7. Neben neutrophiler Granula zahlreiche K_x (seltener; Fall Stankovic 23. VI.). Vergr. 1400.

Fig. 8a. Gruppe von P. L.; zwei stark mit K_x befallen. Vergr. 1400.



Fig. 8b. Zerdrückter P. L. neben neutrophiler Granula $K_x^{\bullet}$ (Eshic 5. VI.) Vergrösserung 1400.

Fig. 9. „Nasse“ Sublimatalkoholfixierung. Giemsafärbung (Azetonmethode). Vergrösserung 1400.

Fig. 10—11. Seltene Fälle starker Infektion (Fall Bochdan; letal), Löfflerfärbung. Vergr. 1400.

Fig. 12 und 13. K_x-Körperchen in der Nähe zerdrückter Leukozyten. Löfflerfärbung (Fall Bochdan). Vergr. 1400.

Fig. 14. Nasse Sublimatalkoholfixierung; Heidenhains Eisenhämatoxylin K_x (Fall Wärterin A. 25. V. 13.) Vergr. 1400.

Fig. 15. K_x-Körper aus Kultur 27.—30. IX. 13 (Fall s. Eppendorf). Vergr. 1400.

Fig. 16—18. Degenerierte Polynukleare aus Organschnitten von Flecktyphusleichen. Vergr. 2000. Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 19. Häufiges Phagozytosebild der Blutplättchen; Knochenmark. Fall 6. Vergr. 1400. Giemsafärbung.

Fig. 20—23. Leberzellen, Fall 6. „Hydrophische“ Degeneration der Zellkerne, die noch auf diesen Stadien eine Durchschnürung erleiden (Fig. 22). Fig. 20—22 Giemsafärbung. Fig. 23. Amitose. (Hämatoxylin, Eosin.) Vergr. 1400.

Fig. 24. Hautschnitt Fall II. Im basalen Transsudat Granulationen. Vergr. 700. Giemsafärbung.

Tafel VI.

Gehirnschnitte, Fixierung: Sublimat-Alkohol (Schaudinn).

Fig. 26. Entzündungsherd (Polynukleare, Plasmazellen, endothelartige Zellen und Gliazellen); unten stabkernige Zellen. Vergr. 250. Fall 7.

Fig. 27. Auftreten von Plasmazellen am Gehirngefässe. Fall 3. Vergr. 250. Giemsafärbung.

Fig. 28. Entzündungsherd, Gehirn vom Affen III (Kurve 14), infiziert mit einer Kleiderlaus von Zw. M. Fall 7. Hämatoxylin. Vergr. 600.

Fig. 29. Zerfallsherd (Lochbildung) mit zwei oblit. Gefässen. Giemsafärbung Fall 2. Vergr. 250.

Fig. 30. Früher Degenerationsherd mit Polynuklearen, eigenartigen korkzieherförmigen Zellkernen; endothelartigen Zellen und Gliazellen; Chromatinkugeln zerfallener Zellen. Vergr. 1000. Fall 7.

Fig. 81. Degenerationsherd Fall 7. Eisenhämatoxylin; rechts oben Gefäss. Vergr. 600. (Die Figur ist statt in der schwarzen Färbung des Originals aus technischen Gründen auch violett wiedergegeben.)

Literatur.

Anderson, J. F. und Goldberger, J., On the infectivity of tabardillo etc. Pub. Health Rep. 1910. Nr. 7. 177; früher in derselben Zeitschrift. 1909. 24. p. 1941.

Anderson, John F. und Goldberger, Joseph, On the etiology of tabardillo etc. Journ. of med. Research. Vol. 22. 1910. p. 409.



Bäumler, Ch., Zur Kenntnis und Diagnose des Fleckfiebers. Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 1. 35. Jahrg. 1909.

Bernhardt, G., Über Blutplättchenbefunde in inneren Organen. Beitrag zur Kenntnis des akuten Milztumors insbesondere bei Scharlach. Beitr. z. pathol. Anatomie und z. allgem. Pathologie — Ziegler. Bd. 55. 1913.

McCampbell, Observations on t. ex. in Mexico. Journ. of med. Research. Vol. 23. 1910.

Conseil, Le typhus exanthématique en Tunisie. Arch. d. l'Inst. Pasteur d. Tunis. 1907. 3. p. 145.

Derselbe, Le typhus exanthém. en Tunisie p. année. 1909. ibid. 1910.

Conseil, E., Le typhus exanthém. en Tunisie. Arch. d. l'Inst. Pasteur d. Tunis. p. 134. 1911.

Dreyer, W., Über durch Protozoen im Blut hervorgerufene Erkrankungen bei Menschen und Tieren in Ägypten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910. Nr. 2.

Derselbe, Untersuchungen über den Typhus exanth. in Ägypten. Arch. f. Schiffs- und Tropen-Hyg. 1911.

Eichhorst, H., Flecktyphus. Eulenburgs Realenzyklopädie. Bd. 5. 1908. S. 125 ff.

Fränkel, Eug., Über metastatische Dermatosen bei akuten bakteriellen Allgemeinerkrankungen. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. Bd. 76. H. 1. 1913. S. 149 ff.

Fürth, Neuere Untersuchungen über Fleckfieber. Arch. f. Schiffs- und Tropen-Hyg. Bd. 16. 1912.

Derselbe, Die Fleckfiebererkrankungen des Frühjahrs 1911 in Tsingtau. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. Bd. 70. 1912.

Galesesco und Slatineano, Recherches bact. etc. Compt. rend. soc. d. biol. 1906. p. 14.

Derselbe, Recherches cytol. Compt. rend. soc. d. biol. 1906. p. 85.

Gaviño, A. y Girard, J., Estudio experimental sobre el tifo exanth. Universidad Nacional de Mexico 1911.

Dieselben, Nr. 1: Nota prelim. sobre el tifo experimental en los monos inferiores. Nr. 2: Nota prelim. sobre ciertos cuerpos encontrados en la sangra de los individuos atacados de tifo. Nr. 3: Segunda nota el tifo exper. etc. Mexico Tipografia de la oficina impresosa de estampillas 1910.

Dieselben, Tercera nota sobre el tifo experimentale en los monos inferiores. Instituto bacteriolog. nacional de Mexico. Mexico 1910.

Dieselben, Cuarta nota sobra el tifo experim. en los monos inferiores. Instituto bacteriolog. nacional de Mexico. Mexico 1910.

Goldberger, J. und Anderson, J. F., The transmission of typhus fever with especial reference to transmission by the head louse (Ped. capitis). Publ. Health Reports. Bd. 27. 1912. Nr. 9.

Goldzieher, M., Über pathologisch-anatomische Befunde bei Typhus exanthematicus. Pest. med.-chir. Presse. Budapest 1910. 196 (cit. Index medicus).

Gotschlich, Über Protozoenbefunde (Apiosoma) im Blute von Flecktyphuskranken. Deutsch. med. Wochenschr. 1903. 29. S. 329.

Hlava, Leuconostoc hominis etc. Zentralbl. f. Bakt. etc. 1902.

Derselbe, Über Flecktyphus. Rev. d. méd. tchèque. Jahrg. 4. Prague 1912.

Hirsch, Handb. d. histor.-geograph. Pathol. 1881.

Kanngiesser, Über die Seuche der Thukydides. Klinisch-therap. Wochenschr. Jahrg. 21. Nr. 2.



Kireeff, M., Bakteriologische Untersuchungen des Blutes bei Flecktyphus. Zentralbl. f. Bakteriol. I. Abt. Orig.-Bd. 38. H. 5. S. 519 f. 1905.

Kirêev (Kirêjev), Beobachtungen über Veränderungen des Blutes bei Flecktyphus. Inaug.-Diss. S. 141. Moskau 1905 (zit. nach Weinberg, Ergebn. d. allgem. Pathol. Lubarsch u. Osterberg. 1907).

Klodnitzky, Beobachtungen über Flecktyphus in Astrachan etc. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. 1. 1912.

Krompecher, E., Goldzieher, M. und Angyàn, Protozoenbef. bei Typhus exanthem. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig.-Bd. 50. 1909.

Krause, Paul, Bonn, Typhus exanthematicus in Mohr und Staehelin, Handb. d. inn. Med. 1911.

Kurschmann, H., Das Fleckfieber, Nothnagels spezifische Pathologie und Therapie. Bd. 3. 1900.

Lebert, Flecktyphus in Ziemssen, Handb. d. akut. Infektionskrankh. 1. Teil. 1874.

Lewin, J., Zur Ätiologie des Flecktyphus. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig.-Bd. 60. 1911.

Lucksch, Über den Blutbefund bei Fleckfieber (Folia haematol.). 1907. Jahrg. 4. S. 520 f.

Marcovich, A., 4 Fälle von Flecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 47.

Mendoza, A., Bakteriologische Studien gelegentlich der Flecktyphusepidemie in Madrid. Bol. de l'Inst. nac. de Higiene de Alfonso. Vol. 13. 1909. Nr. 18.

Moczutkowski, Wien. med. Presse 1900. S. 2285. Zit. nach H. Eichhorst; ferner: Über die Impfbarkeit des Typhus exanthematicus. Allgem. med. Zentralztg. 1900. 69. S. 1055. (Schreibweise in den versch. Zitaten versch. Moctzukowski).

Murchison, A treatise on the cont. fevers of Great-Britain. 3d ed. 1884.

Nicolle, Ch. und seine Mitarbeiter, Recherches expérimentales s. l. typhus exanthématique (1911). Ein Konvolut von Separata ohne Jahreszahl (benutzt bei den Arbeiten in Serbien).

Derselbe, De l'importance de choix strict. s. l. espèce des expériences d'infection pratiquées chez les singes Bull. de la Soc. de Path. exit. T. 5. 1912.

Nicolle, Charles, Recherches expérim. sur le typhus exanth. etc. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 25. 1911. p. 1 u. 1910. 24. No. 4.

Nicolle, Ch., Conseil, E. et Conor, A., Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique entreprises à l'Inst. Pasteur de Tunis p. a. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 26. 1912.

Dieselben, Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique etc. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 25. 1911. p. 97.

Dieselben, Le typhus expérimental du cobaye. Compt. rend. Acid. des sciences. T. 152. 1911.

Dieselben, Recherches expérimentales sur le typhus exanth. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 26. 1912.

Dieselben, Compt. rend. de l'acad. des sciences. T. 151. 1910. p. 685.

Nicolle, Charles et Conseil, E., Compt. rend. de l'acad. des sciences. T. 150. 1910. p. 1772. T. 151. 1910. p. 258. T. 151. 1910. p. 454.

Pignet, Essais d'inoculation de typhus exanth. aux petits animaux de labor. Bull. soc. pathol. exot. T. 2. 1909. p. 564.

Pittaluga, G. und Illera, L. R., Beitrag zum Studium des Typhus exanth. Bol. del Inst. nac. de Higiene d. Alfonso. Vol. 13. 1909. No. 17. p. 41.



Post, E., Eine kl. Epidemie von Fleckfieber. Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 1763.

Predtjetchensky, W., Zur Frage über den Flecktyphuserreger. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig.-Bd. 55. H. 3. 1910.

Derselbe, Weitere Untersuchungen zur Frage nach dem Erreger des Typhus exanth. Praktischesky Wratsch 1911. Nr. 3.

Derselbe, Weitere Untersuchungen und der Flecktyphuserreger. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 58. 1911.

Derselbe, Zur Bakteriologie und Epidemiologie des Typhus exanth. Vortrag I. Bakteriologen-, Epidemiologen- und Lepratagung. St. Petersburg 1911.

Les problèmes de la prophylaxe d. t. e. Bull. de l'Office intern. d'Hyg. pub. 1912. No. 5. Ausführliches Referat von Markl (Triest), Zentralbl. f. Bakt. Ref. Abt. I. Bd. 55. 1912. S. 373.

Prieto, Agente causal del tarbardillo Crón. méd. mexicana. Mexico 1911. 85 (zit. Iudex Medicus).

Prinzing, Die grosse Flecktyphusepidemie in Mitteleuropa etc. Berl. klin. Wochenschr. 1912.

Rabinowitsch, M., Uber die Flecktyphusepidemie in Kiew. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. 1909. Bd. 52. H. 2.

Derselbe, Zur Ätiologie des Flecktyphus. Arch. f. Hyg. 1909.

Derselbe, Hämatologische Diagnose des Flecktyphus. Deutsch. med. Wochenschr. 6. Nov. 1913. 2199.

Ricketts, Howard, Taylor, Y sus trabajos sobre el tabardillo Mexico Tip d. la vida d. F. Diaz de Leon. 1910.

Ricketts und Wilder, Reihe von Arbeiten in Journ. of the Americ. med. Ass. Vol. 54. No. 6. 1910. Ib. 16. Ib. 17; ferner Vol. 55. No. 4.

Rizzuti et Scordo, Recherches bactériolog. et sérodiagnost. Bull. soc. path. exot. 1912.

Sandwith, Typhus and spotted fever. Journ. Trop. Med. London 1906.

Staniševskaã, M. B., Bakteriologische Blutuntersuchungen bei Flecktyphuskranken. Russki Wratsch 1905. Bd. 4. Nr. 40. 1247. (Ref.)

Stanischewsky, M., Pathologisch-anatomische Veränderungen des Knochenmarks bei Infektionskrankheiten (Variola, Cholera, Typhus abd. und exanthematicus) mit Abbildungen. Russisch. Separatum. Odessa 1913.

Toussaint, Anatomia patologica del tifo exanth. Bol. u. Inst. patol. Mexico 1905/6 (zit. Index medic.).

Derselbe, Contingente para l'estudio de la etiologia y pathogenia de tifo ex. Gac. méd. de Mexico 1906 (zit. Index med.) nach Wilder, Gac. méd. Mexico 1896.

Ulrich, Ernesto, El estado anatomico de los musculos estriados en el tifo exanth. en Mexico. Instituto patolog. nac. Mexico 1911.

Wilder and Russel, The problem of transmission in typhus fever. Journ. of infect. diseases Vol. 9. 1911.

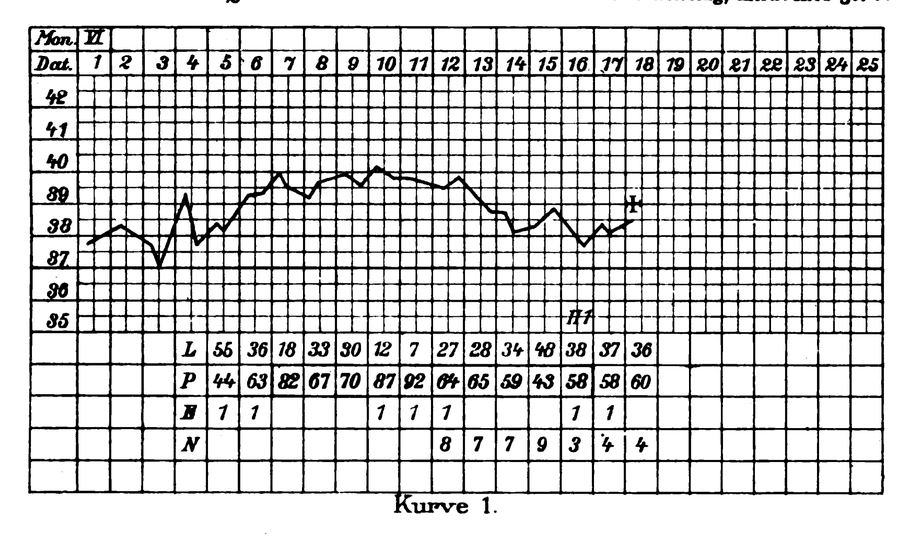
Wilson, J. W., The etiology of t. f. Journ. of Hyg. Vol. 10. 1910. p. 155.

Yersin e Vassal, Une maladie rappelant. le typh. exanth. etc. Bull. soc. path. exot. Paris 1908.

(Abgeschlossen Frühjahr 1914.)

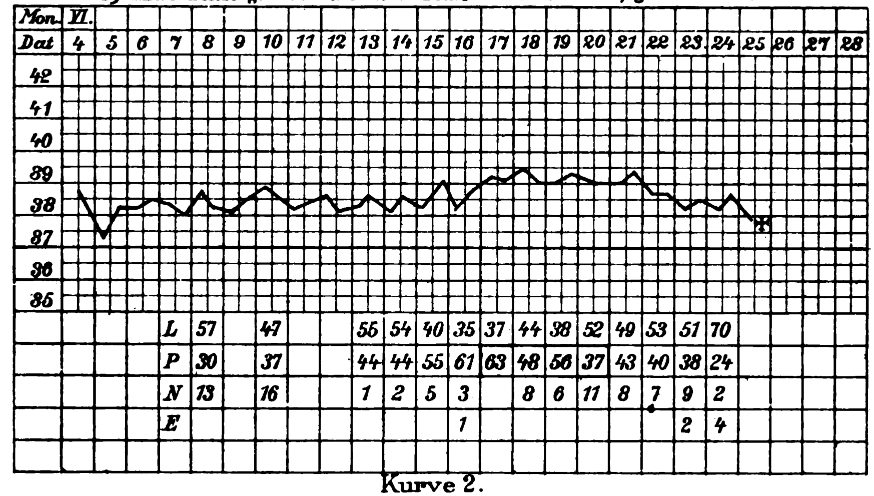


Macacus rhesus I. 1,5 ccm Blut von Wärter Bochdan am 6. Krankheitstag, intravenös 30. V.



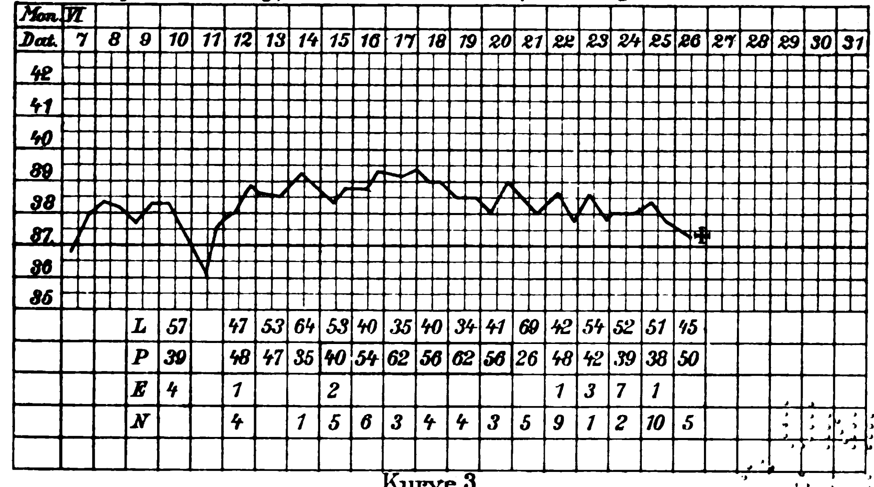
Kurve 1.

Macacus rhesus II. 0,7 ccm zweimal gewaschenes zitriertes Blut von Armenier 3297 am 19 Krankheitstag. Im zit. Blut einzelne Körnchenzellen; 3. VI. intravenös.



Kurve 2.

Macacus rhesus IV. Dreimal gewaschenes Blut Maximowitsch + Serum von Wärterin 5. VI. 19. Krankheitstag; vereinzelte Körnchen 24 Stunden gest. intravenös.

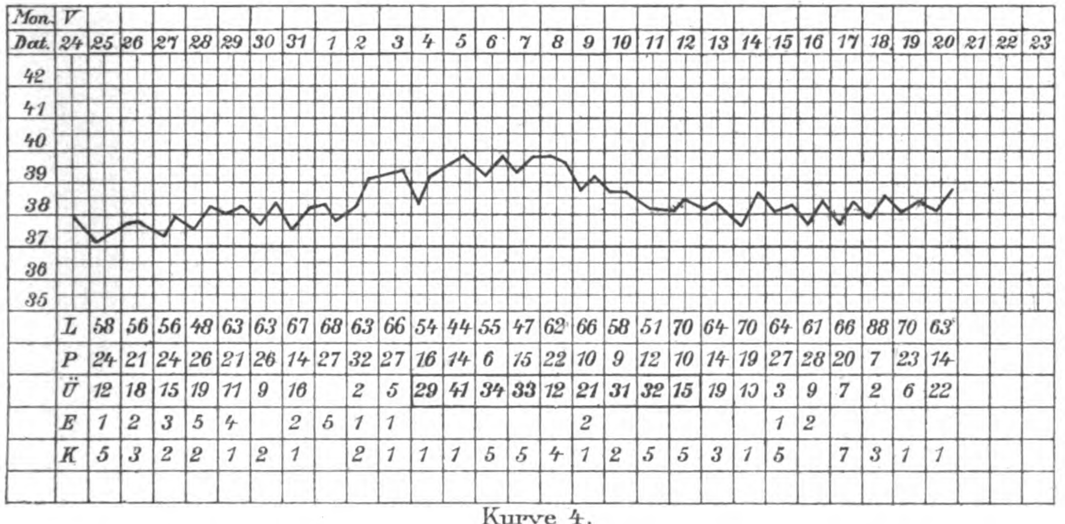


Kurve 3.

S. v. Prowazek, Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus in Serbien 1913 und Hamburg 1914.

Curt Kabitzsch, Kgl. Univ. Verlagsbuchhändler, Würzburg.

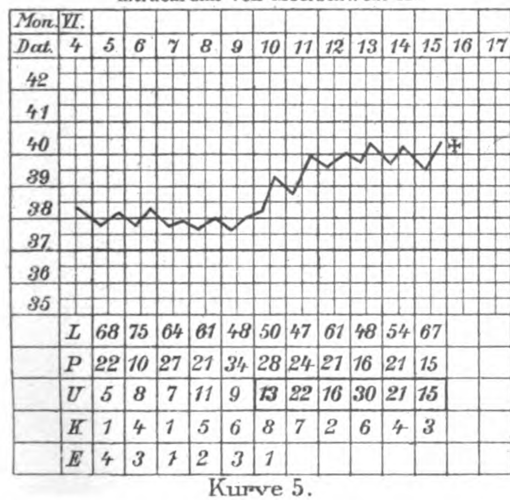
Meerschwein ♀ II. Intracardial von Halil Achmed (24. V. positiv) 0,5 ccm.



Mon.	V																													
Dat.	24	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
	L	58	56	56	48	63	63	67	68	63	66	54	44	55	47	62	66	58	51	70	64	70	64	61	66	88	70	63			
	P	24	21	24	26	21	26	14	27	32	27	16	14	6	15	22	10	9	12	10	14	19	27	28	20	7	23	14			
	Ü	12	18	15	19	11	9	16		2	5	29	41	34	33	12	21	31	32	15	19	10	3	9	7	2	6	22			
	E	1	2	3	5	4		2	5	1	1						2						1	2							
	K	5	3	2	2	1	2	1		2	1	1	1	5	5	4	1	2	5	5	3	1	5		7	3	1	1			

Kurve 4.

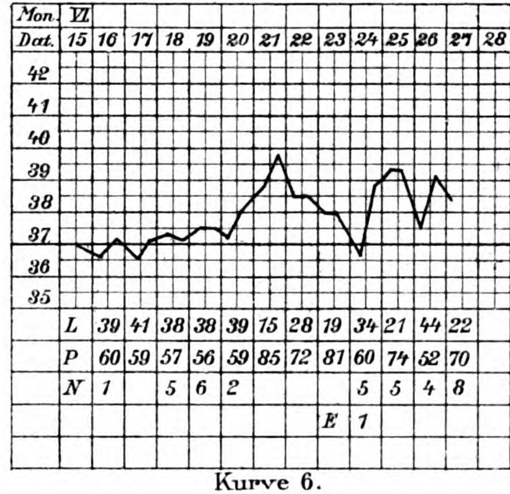
Meerschwein IV. Inf. mit citrat. Blut (ca. ³/₄ ccm, intracardial von Meerschwein II.



Mon.	VI.													
Dat.	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	L	68	75	64	61	48	50	47	61	48	54	67		
	P	22	10	27	21	34	28	24	21	16	21	15		
	U	5	8	7	11	9	13	22	16	30	21	15		
	K	1	4	1	5	6	8	7	2	6	4	3		
	E	4	3	1	2	3	1							

Kurve 5.

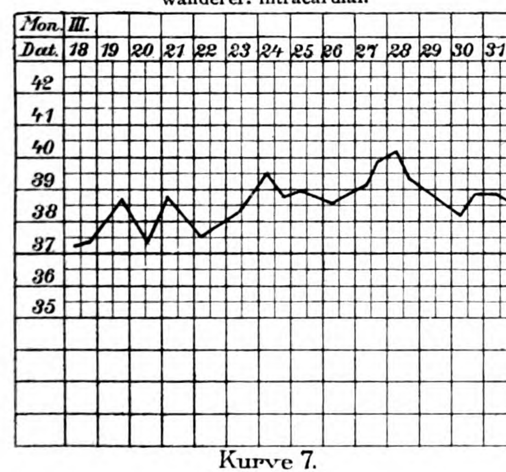
Macacus sinicus VI. 2 ccm defibr. Blut von Meerschwein IV, intraperitoneal.



Mon.	VI													
Dat.	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
	L	39	41	38	38	39	75	28	19	34	21	44	22	
	P	60	59	57	56	59	85	72	81	60	74	52	70	
	N	1		5	6	2				5	5	4	8	
									E	1				

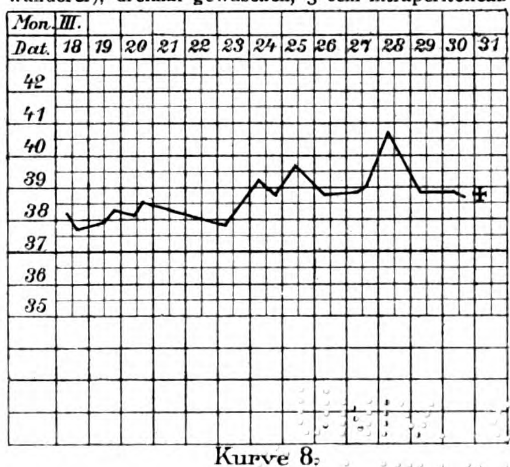
Kurve 6.

Meerschwein 1. 0,5 ccm defibr. Blut vom russ. Auswanderer. intracardial.



Kurve 7.

Meerschwein 3. Blut vom Menschen (russisch. Auswanderer), dreimal gewaschen, 3 ccm intraperitoneal.

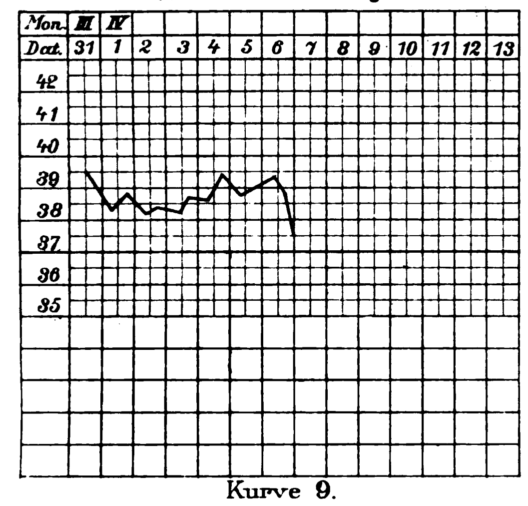


Kurve 8.

S. v. Prowazek, Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus in Serbien 1913 und Hamburg 1914.

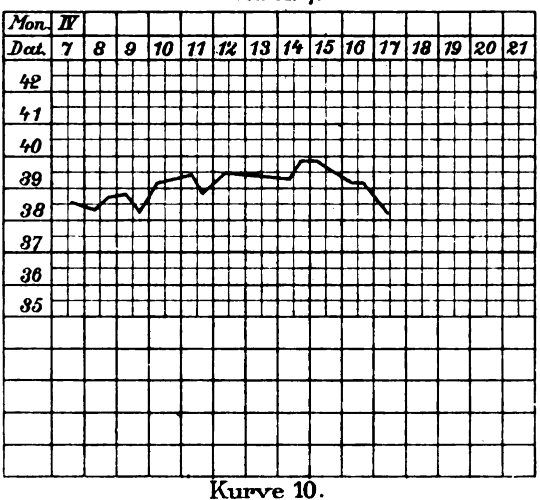
Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Meerschwein 7. 31. III. intraperitoneal, ca. 2 ccm Blut von M. 3.



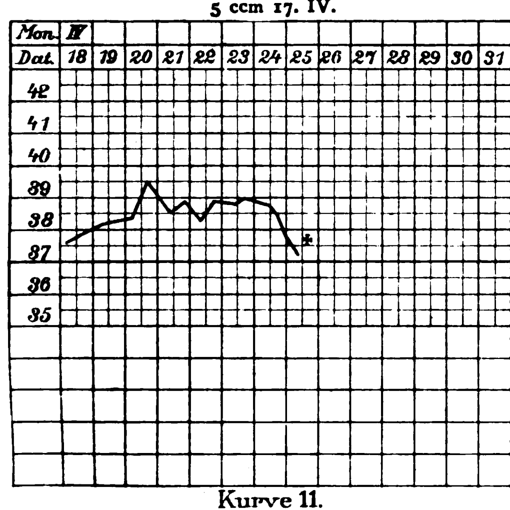
Kurve 9.

Meerschwein 9. ca. 4 ccm Blut intraperitoneal von M. 7.



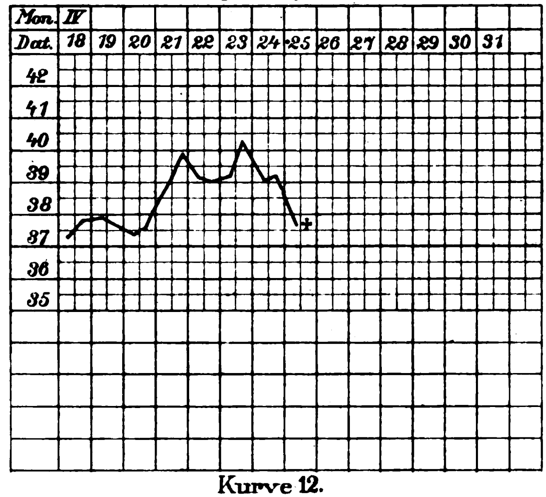
Kurve 10.

Meerschwein 10. Intraperitoneal von M. 9, 5 ccm 17. IV.



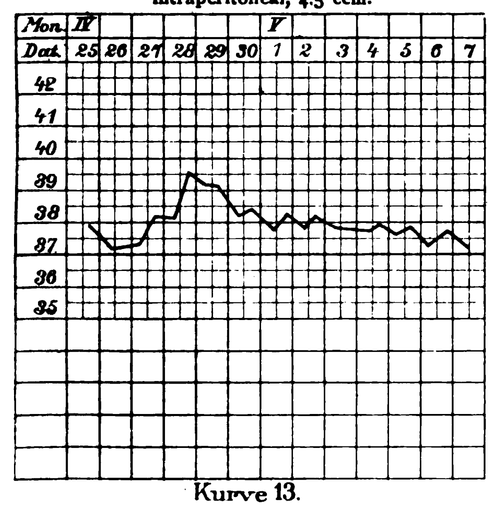
Kurve 11.

Meerschwein 11 von M. 9. Intraperitoneal, 5 ccm 17. IV.



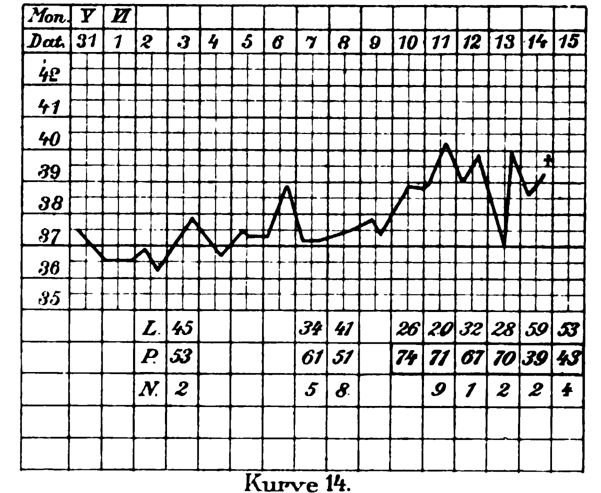
Kurve 12.

Meerschwein 12 von M. 10, am 25. IV. intraperitoneal, 4.5 ccm.



Kurve 13.

Macacus rhesus III ♀. Pediculus (wahrsch. gesogen 28. V.) von Zwelko-Mitrowic (+ 29. V.), gesog. 30. V., 31. V., dann zerrieben und intravenös inf.



Kurve 14.

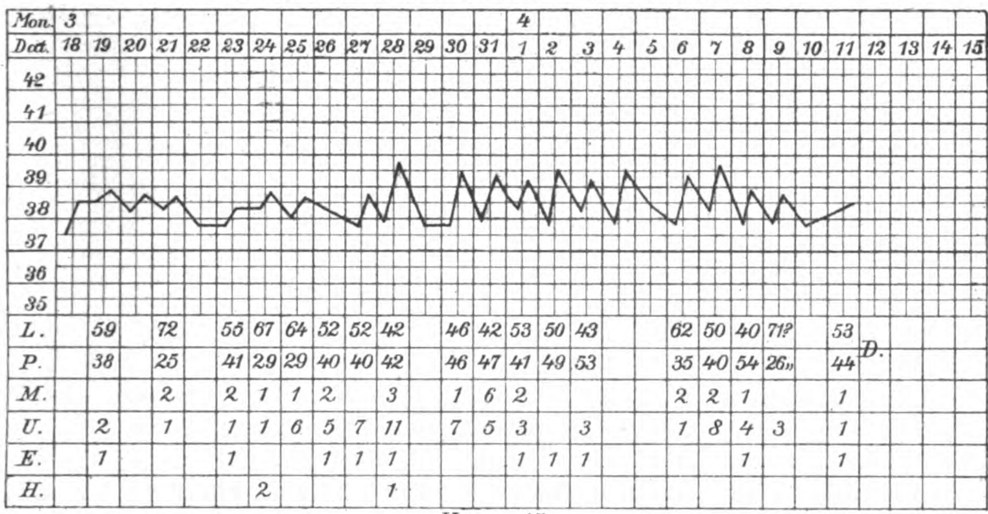
S. v. **Prowazek**, Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus in Serbien 1913 und Hamburg 1914.

Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



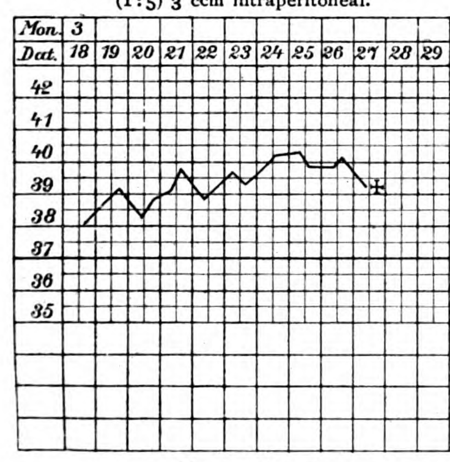

Digitized by Google

Kleiner Macacus rhesus. Blutsediment (dreimal gewaschen) 1 : 12 verdünnt mit Prodigiosus ca. vier Stunden filtriert (Silberschmidt) 2 ccm intravenös.



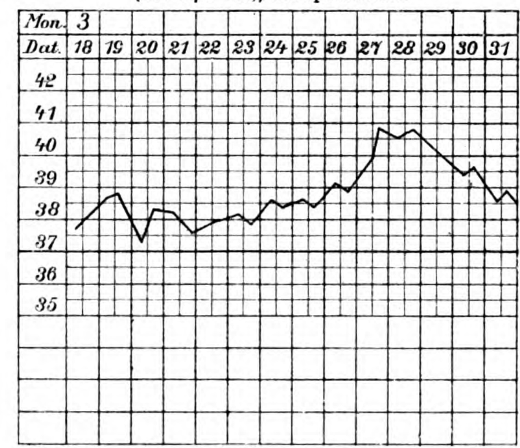
Kurve 15.

Meerschwein 2. 18. III. mit Serumfiltrat (1:5) 3 ccm intraperitoneal.



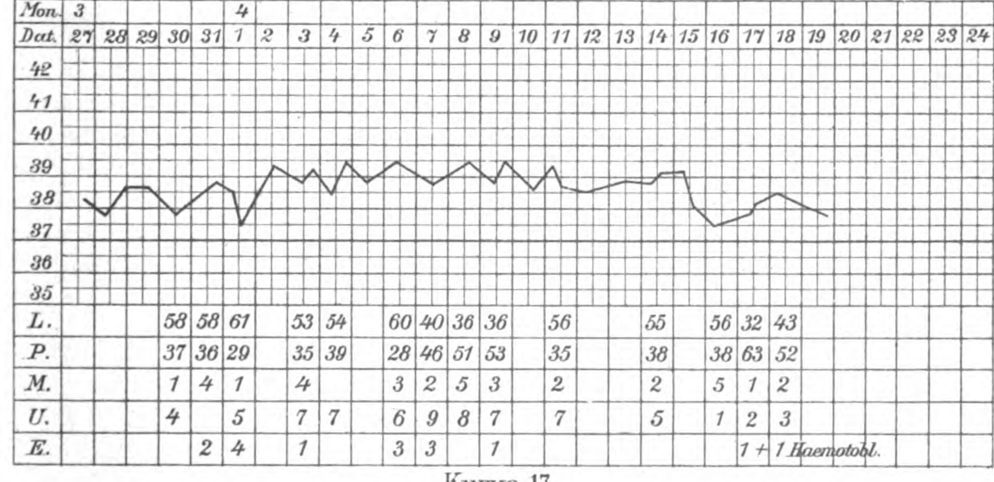
Kurve 16.

Meerschwein 5. 4 ccm Blut vom Kaninchen (vor 24 h inf.), intraperitoneal.



Kurve 18.

Affe 3 (Serie 2, Hamburg) 6 ccm Blut intrap. von Meerschwein 2.



Kurve 17.

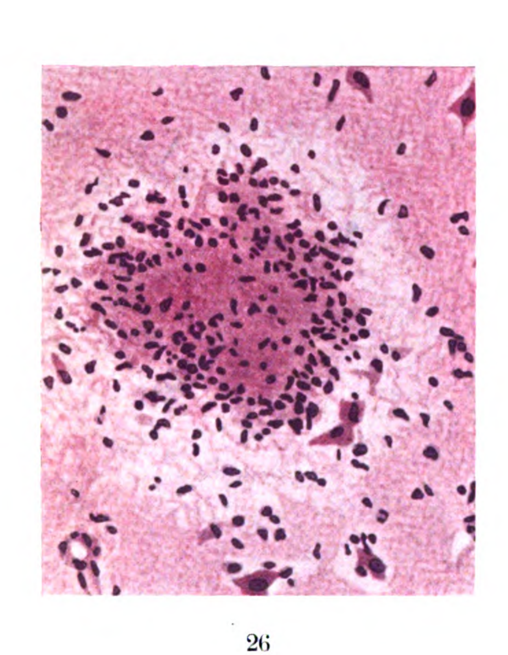
S. v. **Prowazek**, Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus in Serbien 1913 und Hamburg 1914.

Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

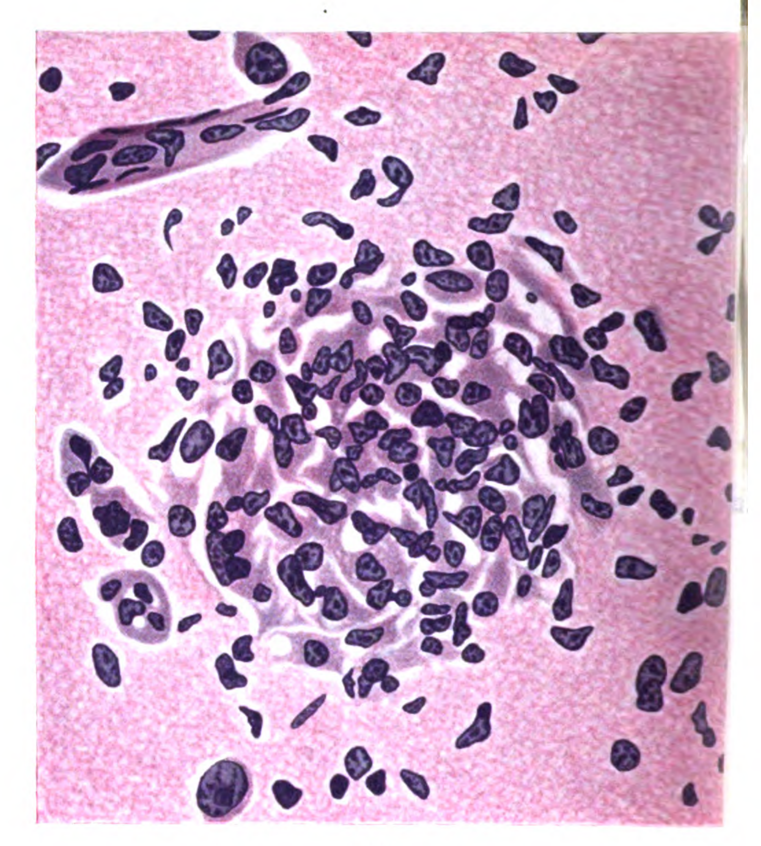


1

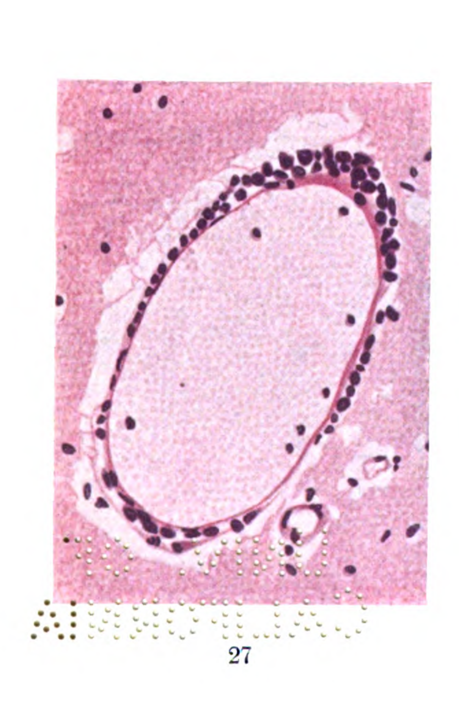

Digitized by Google



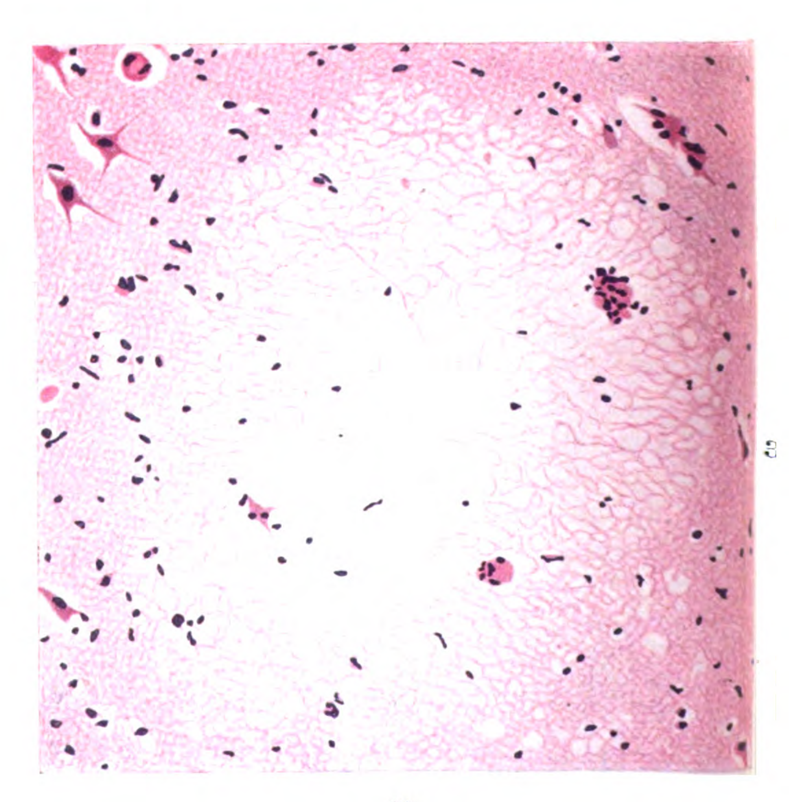
26



28



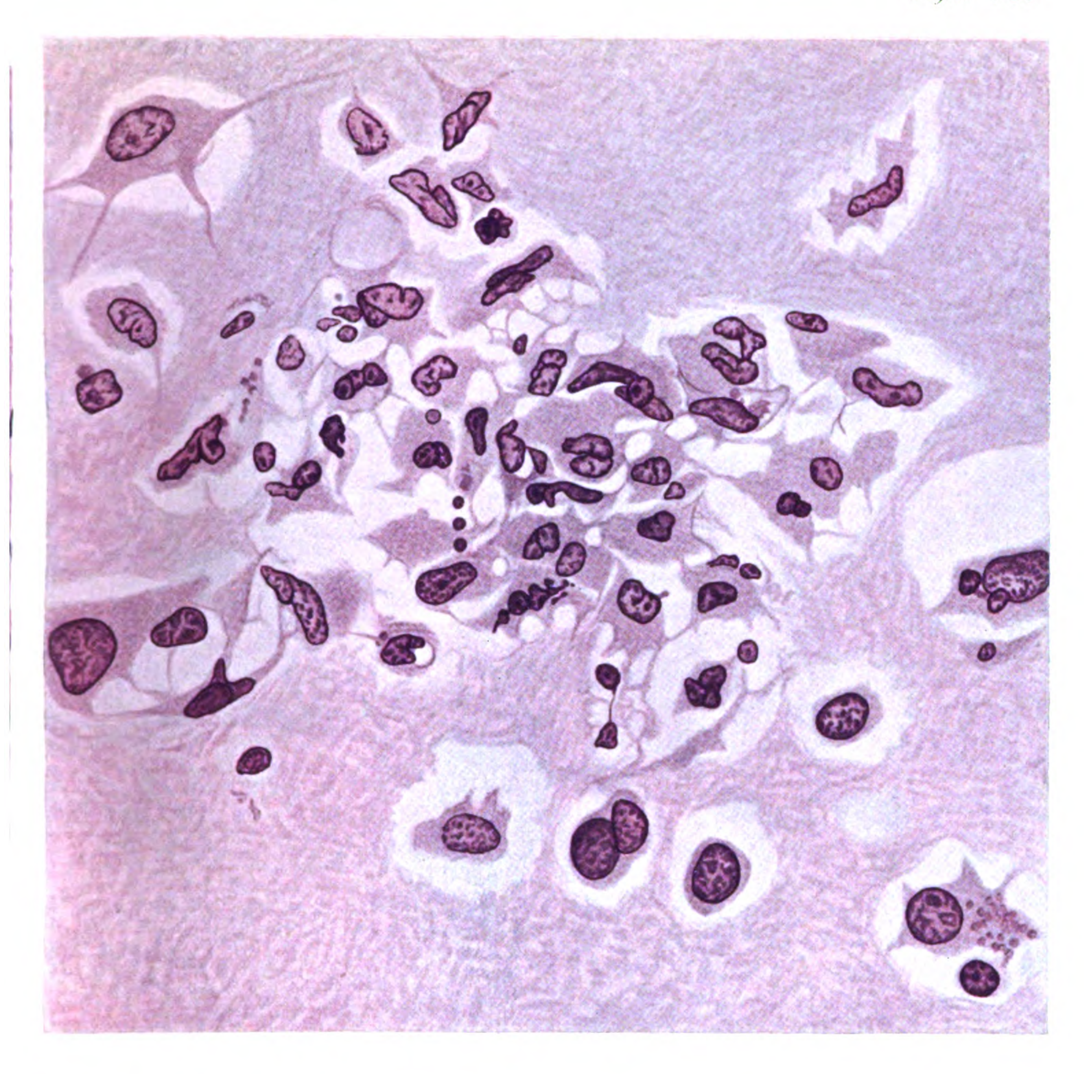
27

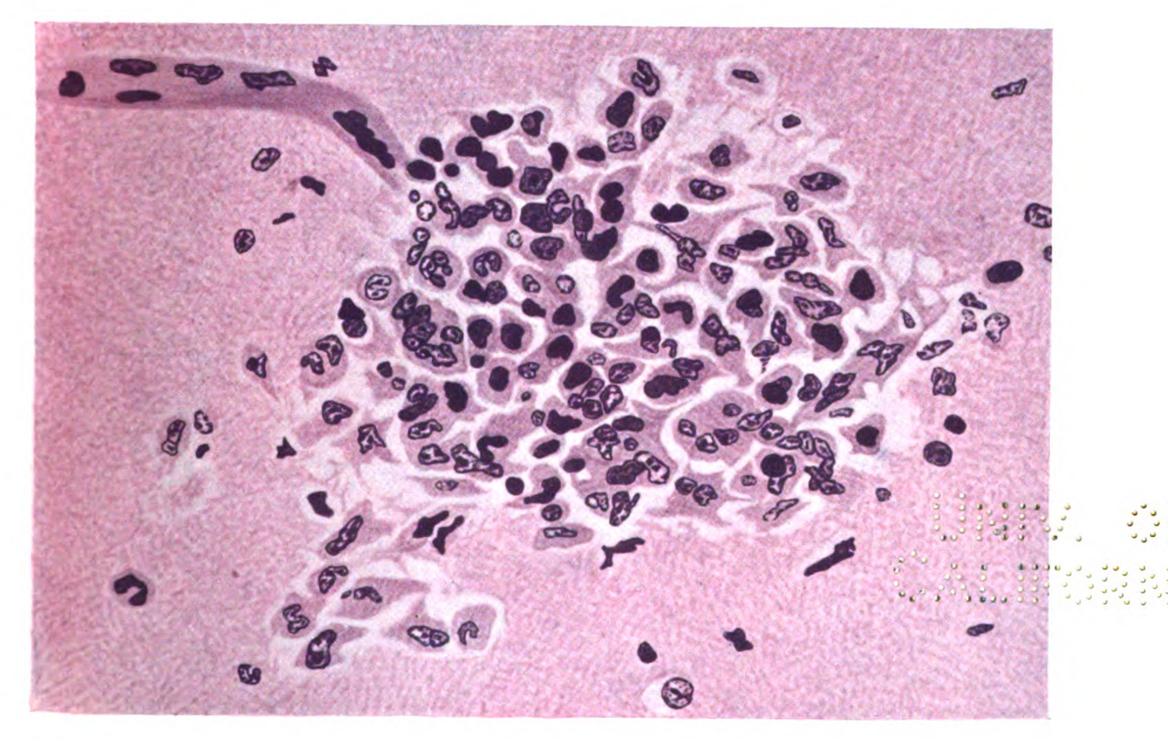


29

H. Sikora pinx. v. Prowazek, Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.





in Serbien 1913 und Hamburg 1914.

Aus der I. Medizin. Klinik in Stockholm (Prof. Dr. I. Holmgren).

Ein Fall von Purpura mit Eruption hämorrhagischer Vesikeln (Varicellae?)

Von

Herman Lindvall.

Mit 3 Tafeln und 1 Figur im Text.

In der Sitzung des Vereins für Innere Medizin in Stockholm am 29. September 1913 und in der schwedischen dermatologischen Gesellschaft am 9. Oktober desselben Jahres wurde ein Fall von eigentümlichem Hautausschlag bei hämorrhagischer Diathese demonstriert. Die Diagnose schien grosse Schwierigkeiten zu bereiten. Auf den Vorschlag meines Chefs, Herrn Prof. I. Holmgren, entschloss ich mich, denselben zu publizieren, und erlaube ich mir, ihm hier meinen herzlichen Dank für die Überlassung des Falles auszusprechen.

Der Fall betrifft einen 10jährigen Knaben, O. E.

In hereditärer Hinsicht nichts zu bemerken. Der Vater leidet an einer Brustkrankheit, möglicherweise Tuberkulose, die Mutter und zwei Geschwister gesund. Anzeichen von Hämophilie finden sich im Vorleben des Pat. oder in seiner Familie nicht. Es ist ihm nicht schwer gewesen, Blutungen zu stillen, wenn er sich beispielsweise geschnitten hatte, auch hat er nie an spontanen Blutungen, z. B. Nasenbluten, gelitten.

Die hygienischen Verhältnisse sind sehr gut gewesen. Die Nahrung ist abwechslungsreich gewesen und hat sowohl aus frischen als aus gesalzenen Speisen bestanden, nicht einseitige Fleischdiät. Auch Vegetabilien sind ziemlich gewöhnlich vorgekommen.

Pat. hat zuvor nur Masern gehabt, und zwar im vergangenen Jahre, wobei er 4 Tage lang zu Bett lag. Im übrigen ist er gesund gewesen mit Ausnahme sporadisch vorkommender Kopfschmerzen.

3 Wochen vor der Aufnahme ins Krankenhaus begann allmählich über den ganzen Körper ein kleiner roter, punktförmiger Ausschlag aufzutreten. Gleichzeitig wurde Pat. matt und müde, fühlte sich aber nicht krank. Einigemal traten Schmerzempfindungen in den Gelenken auf, bei einigen Gelegenheiten nach den



Leisten hin ausstrahlende Schmerzen. Bisweilen stellten sich kleine Frostanfälle ein, aber keine stärkeren Schüttelfröste. Der Appetit ist die ganze Zeit über gut gewesen. Der Stuhl soll bei einigen Gelegenheiten Blut enthalten haben, im übrigen aber ist er normal gewesen. Bezüglich des Harns sind keine krankhaften Symptome beobachtet worden. Fieber ist nicht vorgekommen.

Einige Zeit nach dem Auftreten des Ausschlags begann Blutung aus dem Zahnfleisch. Dieses ist jedoch nicht angeschwollen gewesen und hat nicht geschmerzt. Am letzten Tage vor der Aufnahme ins Krankenhaus ist Blut auch aus Hautrissen in der Unterlippe ausgetreten.

Pat. hat lange Zeit an Verstopfung der Nase gelitten und hat leicht Schnupfen bekommen.

Am 9. September 1913 wurde Pat. in die I. Medizinische Klinik des Seraphimerlazaretts aufgenommen.

Befund bei der Aufnahme.

Allgemeinzustand gut. Körper für das Alter des Pat. wohlentwickelt, Muskulatur und Fettpolster normal. Hautfarbe etwas blass. Körpergewicht 27,9 kg.

Subjektive Symptome sind nicht vorhanden.

Im allgemeinen über den ganzen Körper verbreitet sieht man kleine rote Flecke von kaum Stecknadelkopf- bis nicht ganz Erbsengrösse. Die kleineren und demnach jüngeren sind der Farbe nach hellrot. Mit zunehmender Grösse der Flecke nimmt die rote Farbe eine dunklere Nuance an. Bemerkenswerte Kratzeffekte sind nirgends zu sehen. Der Ausschlag ist mit Ausnahme der Volarflächen der Hände und Füsse über den ganzen Körper verbreitet. Das Gesicht und der haarbekleidete Teil des Kopfes sind am wenigsten affiziert. Der Ausschlag ist reichlicher auf den Beuge- als auf den Streckseiten der Arme entwickelt. Auf den Beinen findet sich keine entsprechende Lokalisation, sondern dort ist der Ausschlag ungefähr gleichförmig ausgebreitet. Dem palpierenden Finger fühlen sich die Flecke als leichte Infiltrate in den äusseren Kutisschichten an. Sie erheben sich etwas über die Hautoberfläche. Fast kein Jucken vorhanden.

Im übrigen sieht man hier und da verschieden grosse „blaue Stellen", auf dem distalen ulnaren Teil des linken Unterarms findet sich Gebiet von der Grösse dreier Talerstücke, das infolge Infiltrats in die Subkutis blaugefärbt ist. Ähnliche Blutungen sind an der lateralen Seite des rechten Ellenbogens, von doppelter Talerstückgrösse, und symmetrisch auf beiden Anguli scapulae, von etwa Zweipfennigstückgrösse, zu sehen. In der linken Mammillarlinie und im 6. Interkostalraum eine Blutung von doppelter Zweipfennigstückgrösse. Die grösste blaue Stelle ist über dem linken Hüftbeinkamm belegen und von der Grösse der Hand des Pat., das stärkste Infiltrat findet sich hier in der Mitte, wo Pat. auch recht stark empfindlich ist. Im Kreuz, auf der Innenseite des rechten Oberschenkels, auf der Aussenseite desselben und über der lateralen Seite des linken Knies finden sich einige kleinere Blutungen, in der rechten Knieregion fünf kleinere Flecke. Pat. kann nicht sicher die Umstände, die zur Entstehung der Flecke geführt haben, angeben, bei einigen (den grössten) aber sollen es leichtere Traumata gewesen sein.

Auf der Innenseite des linken Unterschenkels sieht man ein ungefähr apfelsinengrosses Gebiet, dunkel pigmentiert und mit scharfer Grenze. Diese Partie zeigt bei Tageslicht die hauptsächlichste Pigmentierung in der Mitte, peripher ist die Farbe mehr zyanotisch. Im unteren Teil derselben, aber getrennt davon, findet sich ein etwa zweipfennigstückgrosser Fleck ähnlich dem grossen. Die Haut hier ist uneben und mit sich ablösenden, hellen Epithelschuppen versehen.

Dieser Fleck ist vor dem Auftreten des Ausschlages dadurch entstanden, dass Pat. sich die Haut ritzte, wodurch zuerst eine Infektion („Geschwür") entstand und von dieser aus eine sezernierende Fläche sich bildete. Die Stelle ist seit 3—4 Tagen geheilt, juckt aber etwas.

Über der Innenseite des Gebiets entsprechend dem rechten Taluskopf sieht man ein kaum pfennigstückgrosses, offenes Geschwür, das blutet. Der Rand desselben ist scharf, und es schmerzt leicht bei Berührung. Dieses Geschwür entstand vor dem oben erwähnten auf dem linken Unterschenkel durch einen Stoss. Über dem linken Taluskopf, entsprechend dem Geschwür des anderen Fusses, eine hanfkorngrosse, gelbe, erhabene Infiltration. Auf der Unterlippe ein paar kleinere Ragaden, welche bluten.

An dem Oberkiefer auf der linken Seite sieht man eine leichte Blutung aus dem Zahnfleisch um die Prämolaren herum.

Auf der rechten Conjunctiva bulbi im oberen lateralen Quadranten eine hanfkorngrosse, dreieckige Blutung.

Blut: Hämoglobinmenge, bestimmt mittels Autenrieths Apparat, 74. Anzahl der roten Blutkörperchen 4 120 000, der weissen 14 000, davon 65,3% neutrophile Leukozyten, 30% Lymphozyten, 4,3% eosinophile, 0,3% basophile. Viskosität, mit Hess' Viskosimeter bestimmt = 3,4.

Herz: Iktus im 5. Interstitium etwas medianwärts von der Mammillarlinie. Keine Vergrösserung. Die Töne rein und ohne Besonderheiten.

Die Lungen zeigen normale Verhältnisse.

Vom Bauche her nichts zu bemerken.

Leber und Milz nicht vergrössert.

Der Stuhl zeigt normale Konsistenz und gelbbraune Farbe. Guajakreaktion positiv.

Harn klar, hellgelb, schwach alkalisch. Hellers und Alméns Proben negativ.

Die Pupillen weit. Beide Augengründe weisen lebhafte Gefässzeichnung auf. Papillen normal. Keine Retinalblutungen wahrzunehmen.

Die Gelenke normal.

In den Submaxillarisbogen palpiert man einige kleinere, verschiebbare, feste Drüsen.

Der Hals ohne Besonderheiten.

In den beiden Achselhöhlen sowie in den Leisten palpiert man mehrere kleinere Drüsen, die verschiebbar und von fester Konsistenz sind.

Temperatur am Nachmittag 37,1°. Puls 96.

11. IX. Kultur aus dem durch Punktion einer der Ellenbogenvenen entnommenen Blutmenge, teils auf Schrägagar, teils in Bouillon, teils unter Ausbreitung einiger ccm Blut auf Aszitesagar und teils auf Glykoseagar anaerob, liefert negatives Resultat (Privatdoz. Dr. Jacobaeus).

Eine aus der Blase über dem linken Taluskopf entnommene und auf Agar-Agar und in Bouillon gezüchtete Probe zeigt Wachstum und Diplokokken.

Resistenzbestimmung an den roten Blutkörperchen: 24 St. Zentrifugeröhren mit 7% NaCl-Lösung in abnehmender Konzentration, jedes mit 1 Tropfen Blut versetzt. Beginnende Hämolyse bei Verdünnung $\frac{0,60}{100}$ und makroskopisch totale bei Verdünnung $\frac{0,48}{100}$.

Temperatur andauernd afebril.



15. IX. Die Flecke nehmen mehr und mehr ab unter Übergang in Pigmentflecke, die dann allmählich verschwinden. Das Fussgeschwür in Heilung begriffen. Allgemeinzustand gut.

16. IX. Körpergewicht 29,1 kg. Temperatur etwas höher als normal: 37,5.

18. IX. Die Anzahl der Flecke nimmt andauernd ab, nun meistens Pigmentflecke, nur vereinzelte rote Flecke. Gewisse Flächen sind vollständig frei, z. B. Hals, Bauch und Rücken. Die Geschwüre am Fuss fast geheilt. Der Allgemeinzustand gut. Die Blutung aus dem Zahnfleisch, hauptsächlich auf der linken Seite, dauert fort.

22. IX. Pat. darf von heute an täglich 1 Stunde aufstehen. — Frische Blutungen im Zahnfleisch und im linken unteren Augenlied. Nur wenige hellrote, stecknadelkopfgrosse Flecke sind vorhanden.

23. IX. Körpergewicht 30,3 kg. Stuhlgang andauernd normal, im allgemeinen 1 mal täglich.

26. IX. Temperatur 37,8.

27. IX. Temperatur 37,9—38,5. Puls 98—124.

28. IX. Temperatur 38,0—39,2. Puls 120—140.

29. IX. (Prof. I. Holmgren). Seit einigen Tagen sind Bläschen hier und da auf dem Körper beobachtet worden. Heute ein bis zwei Dutzend Vesikeln mit hämorrhagischem Inhalt, über Rumpf und Extremitäten hin verstreut. Die grössten erreichen höchstens die Grösse einer kleineren Erbse, die kleinsten sind stecknadelkopfgross oder kleiner. Die grössten, die offenbar die ältesten darstellen, zeigen in der Mitte eine Einsenkung, deren Boden aus einer Kruste besteht (typische Pockennabelbildung). Die kleinsten Vesikeln, die noch ziemlich flach sind, zeigen klaren Inhalt oder ganz unbedeutend hämorrhagischen. Auch vereinzelte grössere Vesikeln haben fast klaren Inhalt. Sämtliche Vesikeln sind mehr oder weniger deutlich von einer geröteten Reizungszone umgeben (Fig. 1). Innerhalb dieser sieht man vielfach zahlreiche kleine Hautblutungen von Stecknadelspitzen- bis Stecknadelkopfgrösse. Auch sonst auf der Haut sind hier und da frische Blutungen wahrzunehmen. Die hämorrhagischen Symptome vom Zahnfleisch her haben beträchtlich zugenommen. Auf beiden Seiten im Oberkiefer um die Molaren herum Hämatome von bis zu Haselnussgrösse.

Ein hämorrhagisches Bläschen wird exzidiert, gehärtet, geschnitten und teils mit Ehrlichs saurem Hämatoxylin-Eosin bzw. van Giesonscher Flüssigkeit, teils mit Methylenblau und teils mit Methylviolett gefärbt. Bei mikroskopischer Untersuchung sieht man in den unteren Schichten der Epidermis Anhäufungen von roten Blutkörperchen, durch bogenförmig verlaufende, schmale Epithelsepta von einander getrennt. In der dem Korium nächstliegenden Schicht finden sich reichlich Rundzellen; diese letzteren, vermischt mit vereinzelten Kernfragmenten von polymorphkernigen Leukozyten her, infiltrieren auch das Korium, in welchem man weite, blutgefüllte Gefässe sieht. Bakterien haben nicht nachgewiesen werden können (Fig. 2 und 3).

Kultur des Bläscheninhalts (Privatdoz. Dr. Jacobaeus). Die Pusteln wurden mit Jodlösung bestrichen. Mit einer Pasteurschen Pipette wurde dann die Pustel durchstochen, worauf etwas von dem Inhalt herausgesogen wurde. Kein Wachstum, weder auf Bouillon, noch auf Schrägagar, gewöhnlichem Agar (eine Kolonie Staphylokokken, wahrscheinlich Verunreinigung) oder anaerob auf Glykoseagar.

Der Harn enthält kein Eiweiss. Diazoreaktion negativ.



29. IX. Am Abend wiederholtes Nasenbluten, das mittels vorderer Tamponade gestillt wurde.

30. IX. Erneute spärliche Blutung aus der linken Nasenhöhle. Körpergewicht 28,5 kg. Temperatur 37,8. Puls 112.

1. X. Temperatur 37. Puls 96—100.

2. X. Effloreszenzen von derselben Beschaffenheit sind seit dem letzten Mal hinzugekommen. Einige sind getrocknet und erscheinen nun als schwarze Krusten, umgeben von einem roten Hof.

Der Inhalt eines Bläschens von typischem Varizellaaussehen wird in die Kutis übergeimpft. Dabei sieht man, dass der Inhalt nur in unbedeutendem Grade herausfliesst, der grösste Teil ist von mehr gallertartigem Charakter.

4. X. Die hämorrhagischen Bläschen haben teils an Zahl nicht zugenommen, teils ist die gerötete Zone um sie her verschwunden. Blutungen aus dem Zahnfleisch.

Blut: Rote Blutkörperchen 2 800 000, weisse Blutkörperchen 10 600. Bei Differentialzählung an May-Grünwaldschem Präparat: neutrophile Leukozyten 51,23 %, grosse Lymphozyten 34,56 %, kleine Lymphozyten 11,11 %, basophile 1,23 %, eosinophile 1,23 % und Übergangsformen 0,61 %. Die roten Blutkörperchen sind von wechselnder Grösse, einige ungefähr halb so gross wie normal, andere grösser als normal, ausserdem finden sich basophil punktierte Erythrozyten. So gut wie keine „Blutplättchen" werden angetroffen.

5. X. Heute keine Blutungen aus dem Zahnfleisch.

6. X. An den Beinen sind ein paar neue hämorrhagische Bläschen von demselben Aussehen wie die früheren und von 2—5 mm Durchmesser während der letzten Tage aufgetreten.

(Prof. I. Holmgren): Vor einigen Tagen wurde intrakutan Material von einem Bläschen her eingeimpft. Das Resultat war eine erbsengrosse Sugillation, möglicherweise eine unbedeutende Papelbildung. Die meisten von den alten Vesikeln sind jetzt zu russschwarzen Krusten eingetrocknet. Löst man diese Kruste ab, was sich leicht mit dem Nagel bewerkstelligen lässt, so findet man unter derselben ein kleines, ziemlich oberflächliches, ganz rundes, zentrales Ulkus von 1—2 mm Durchmesser und um dieses herum einen geröteten, etwas erhabenen Gürtel, entsprechend dem übrigen Teil der Kruste. Der zentrale Substanzverlust ist fast mathematisch kreisrund mit linienscharfem Rande und bemerkenswert gleich in den verschiedenen Effloreszenzen. Auf dem Bauche sind gleichfalls eine Anzahl Vesikeln eingetrocknet, ohne einen grösseren Umfang als einen oder ein paar mm Durchmesser erreicht zu haben.

7. X. Blut: Hämoglobin 45—50 (Autenrieth). Rote Blutkörperchen 3 140 000, weisse 11 400. Körpergewicht 28,7 kg. Temperatur andauernd afebril.

11. X. Blutungen aus Zahnfleisch und Nase sind nicht wieder aufgetreten. Drei an den Beinen vor einigen Tagen entstandene hämorrhagische Bläschen sind eingetrocknet.

14. X. Temperatur 37,2—38,2. Puls 88—112. Der Harn enthält kein Eiweiss. Fäzes braun, Guajakprobe negativ.

Blut: Rote Blutkörperchen 2 860 000, weisse 7900. Autenrieth 48. Differentialzählung (300): neutrophile Leukozyten 36,11 %, grosse Lymphozyten 33,33 %, kleine Lymphozyten 28,88 %, eosinophile 1,66 %.

15. X. Körpergewicht 29,4 kg. Temperatur afebril.

18. X. Pat. ist täglich 3 Stunden auf.

22. X. Blut: Differentialzählung (300): neutrophile Leukozyten 45,16 %, grosse Lymphozyten 15,47 %, kleine Lymphozyten 36,80 %, eosinophile 1,93 %



und Übergangsformen 0,64 %. Fast keine „Blutplättchen". Fäzes: Guajakreaktion positiv.

23. X. Körpergewicht 30 kg.

24. X. Blut: Rote Blutkörperchen 2 750 000, weisse 6200, Hämoglobin (Autenrieth) 55. Subjektives Befinden gut. Andauernd sieht man kleine schwarze, stecknadelkopfgrosse bis erbsengrosse Flecke auf der Mundschleimhaut, auf der Zunge einige kleine schwarze Punkte auf ihrem vorderen Teil.

28. X. Pat. ist täglich 4 Stunden auf. Keine neuen Blutungen.

30. X. Körpergewicht 30,7 kg.

6. XI Körpergewicht 30,7 kg. Die Temperatur liegt andauernd etwas über 37. Viskosität des Blutes, mittels Determans Viskosimeter gemessen 3,6. Blut: Rote Blutkörperchen 4 000 000, weisse 8000. Hämoglobin (Autenrieth) 47. Differentialzählung: neutrophile Leukozyten 48 %, basophile 1 %, eosinophile 4 %, Lymphozyten 46 %, grosse einkernige und Übergangszellen 1 %. Wenige „Blutplättchen".

10. XI. Pat. hat in den letzten Tagen geringes Zahnfleischbluten gehabt. Heute keine Blutung.

11. XI. Der Harn frei von Eiweiss und Blut, spez. Gew. 1,015, Reaktion schwach alkalisch. Fäzes rotbraun, von normaler Konsistenz, Guajakreaktion positiv.

14. XI. Körpergewicht 30 kg.

16. XI. Fäzes braun, Guajakreaktion positiv. Keine neuen Haut- oder Schleimhautblutungen.

19. XI. Pat. wird aus dem Krankenhause entlassen. Subjektiver Zustand gut.

Epikrise. Die Krankengeschichte ist im vorliegenden Falle folgende:

Pat. erkrankte 3 Wochen vor der Aufnahme ins Krankenhaus an einem Hautleiden mit über den ganzen Körper zerstreuten punktförmigen roten Flecken.

Am 9. September 1913 wurde Pat. in die medizinische Klinik des Seraphimerlazaretts aufgenommen. Allgemeinzustand gut. Auf der Hautoberfläche mit Ausnahme der Volarflächen der Hände und Füsse sieht man diffus zerstreut rote Flecke von verschiedener Farbenstärke und einer Grösse, die von Stecknadelkopfbis kaum Erbsengrösse variiert.

Im übrigen finden sich am Körper mehrere blaue Stellen von verschiedener Grösse.

Im Oberkiefer auf der linken Seite eine leichte Blutung aus dem Zahnfleisch. In der rechten Conjunctiva bulbi eine kleine Blutung.

Zusammensetzung des Blutes: 4 120 000 rote Blutkörperchen, Hämoglobinmenge 74, Farbenindex 0,99, 14 000 weisse Blutkörperchen, davon 65,3 % neutrophile Leukozyten, 30 % Lymphozyten, 4,3 % eosinophile und 0,3 % basophile. Blutviskosität, mit Hess' Viskosimeter gemessen, = 3,4.

Fäzes: Guajakreaktion positiv.

Temperatur afebril. Puls normal.

Eine Resistenzbestimmung an den roten Blutkörperchen wird ausgeführt, wobei man beginnende Hämolyse bei der Verdünnung $\frac{0,60}{100}$ NaCl und makroskopisch totale bei $\frac{0,48}{100}$ NaCl erhält.



26. IX. Die Temperatur, die schon am Abend vorher subfebril war, steigt, und die Pulsfrequenz nimmt zu. Die Temperatursteigerung fährt fort und erreicht ihr Maximum mit 39,2° C am 4. Tage, aber bereits am 7. Tage hat das Fieber aufgehört.

Am 3. Fiebertage treten hier und da am Körper vereinzelte Bläschen mit hämorrhagischem Inhalt auf. Die kleinsten, ungefähr stecknadelkopfgrossen, zeigen klaren oder schwach hämorrhagischen Inhalt, die grössten, im allgemeinen stark hämorrhagischen und höchstens die Grösse einer Erbse erreichenden, weisen in der Mitte eine Einsenkung auf, deren Boden aus einer Kruste besteht. Sämtliche Bläschen sind von einer geröteten Zone umgeben. Nun werden auch frische Blutungen in der Haut und im Zahnfleisch, wo wirkliche Hämatome entstehen, beobachtet.

Am 5. und 6. Fiebertage bekommt Pat. wiederholt spontanes Nasenbluten, das nur durch vordere Tamponade zu stillen ist.

Noch am 2. X. sieht man neue vereinzelte Effloreszenzen entstehen. Die alten sind im Eintrocknen begriffen. Eine Woche später sind alle hämorrhagischen Vesikeln eingetrocknet

Die Zusammensetzung des Blutes am 4. X. zeigt Anämie, 2 800 000 rote Blutkörperchen, geringe Leukozytose und eine unbedeutende relative Lymphozytose, wobei die grossen Lymphozyten 34,56% und die kleinen 11,11% ausmachen. Fast keine „Blutplättchen" sind vorhanden.

Der Blutstatus ändert sich dann, so dass am 14. X. die Anzahl der weissen Blutkörperchen normal ist, die relative Lymphozytose (die Anzahl der kleinen Lymphozyten) aber zunimmt, 33,33% grosse Lymphozyten, 28,88% kleine Lymphozyten.

Eine Woche später, am 22. X., hat sich das Blutbild wieder verändert, der Prozentsatz der grossen Lymphozyten beträgt nun 15,47%, der kleinen 36,8% und der neutrophilen polymorphkernigen 45,16%. Andauernd fast keine „Blutplättchen".

Nach weiteren zwei Wochen (am 6. XI.) hat die Anzahl der roten Blutkörperchen sich der normalen genähert, während der Hämoglobingehalt andauernd beträchtlich zu niedrig ist. Die relative Lymphozytose hat sich gleichfalls zum Normalen hin verschoben: das Verhältnis ist jetzt 46% Lymphozyten, 48% neutrophile Leukozyten.

Das Symptom, das am längsten bestehen bleibt, ist die Blutung aus dem Zahnfleisch, wo eine frische noch am 10. XI. beobachtet wird.

In den Fäzes hat die Guajakreaktion auf Blut bei mehreren Gelegenheiten positiven Ausfall gezeigt ausser bei der Aufnahme ins Krankenhaus, zum letztenmal nur wenige Tage vor der Entlassung des Pat.

Die Temperatur ist, abgesehen von der Steigerung bei dem vesikulären Ausschlag, während des ganzen Krankenhausaufenthalts bis auf einige wenige Ausnahmen afebril gewesen.

Aus dem Vorhergehenden geht mit voller Klarheit hervor, dass der Fall bei der Aufnahme ins Krankenhaus als ein Fall von Purpura bezeichnet werden musste.

Die Abwesenheit von Hämophilie in der Familie des Pat. hat zur Folge, dass man von vornherein bei der Differentialdiagnose von der genannten Krankheit absehen kann. Morbus Barlowi kommt nur



bei kleinen Kindern vor. Es bleibt demnach Skorbut übrig, der in vielen Beziehungen dem Morbus maculosus ähnelt. Beim Skorbut ist indessen teils die Anamnese fast spezifisch, teils tritt die Gingivitis als ein Hauptsymptom hervor.

Im vorliegenden Falle sind die hygienischen und diätetischen Verhältnisse des Pat. gut gewesen, und Veränderungen des Zahnfleisches sind nur in Form von Blutung aufgetreten, ohne irgendwie im Krankheitsbilde zu dominieren. Die Erkrankung geschah wie bei der typischen Purpura haemorrhagica mit leichten Allgemeinsymptomen und ohne Fieber. Die Angabe, dass der Stuhl vor der Aufnahme ins Krankenhaus Blut enthalten haben soll, ist als unkontrolliert mit Vorsicht aufzunehmen, die Möglichkeit davon kann aber nicht ausgeschlossen werden, da eine Blutung vom Darm aus sich ja auf dieselbe Weise erklären liesse wie die hier vorkommende von Zahnfleisch und Nasenschleimhaut aus. Die Guajakreaktion an den Fäzes zeigt später bei mehreren Gelegenheiten während des Krankheitsverlaufes positiven Ausfall. Dies zeigt, dass wahrscheinlich auch kleine Blutungen im Darmkanal vorgekommen sind; die von der Mundhöhle aus möglicherweise verschluckten kleinen Mengen Blut können in diesem Falle kaum die Reaktion erklären.

Die Lokalisation der Flecke weicht von der gewöhnlichen teils dadurch ab, dass eine Prädilektion für die Streckseiten der Extremitäten fehlte, die Flecke vielmehr reichlicher auf den Beugeseiten vorkamen, teils dadurch, dass die Flecke fast diffus über den ganzen Körper hin zerstreut waren.

Die Wunde über dem rechten Taluskopf wie auch die gelbe Infiltration über dem linken erklären sich leicht als durch äussere Gewalt entstanden. Zu letzterer ist dann eine Sekundärinfektion hinzugetreten. Diese Deutung dürfte wohl das Wahrscheinlichste für sich haben, dem Resultat der bakteriologischen Untersuchung nach zu urteilen. Aus Proben von der Infiltration her wuchsen Diplokokken, während kein Wachstum bei Kulturversuchen mit dem Blut auf verschiedenen Nährsubstraten, sowohl aerob als anaerob, erhalten wurde.

Bei Versuchen, die noch bislang unbekannte Ätiologie der Purpura haemorrhagica festzustellen, sind von verschiedenen Forschern verschiedene Bakterien angetroffen worden, während die grosse Mehrzahl solche nicht gefunden hat. Schon 1884 glaubte Letzerich bewiesen zu haben, dass die Purpura haemorrhagica eine Infektionskrankheit sei. Er züchtete aus dem Blute einen Bazillus, den er Bacillus purpurae nannte. Durch Injektion desselben an Kaninchen gelang es ihm, bei ihnen ein der Purpura haemorrhagica ähnliches Krankheitsbild hervorzurufen.



Andere Forscher haben dann teils Streptokokken und teils Staphylokokken nachgewiesen. Morawitz (1912) nimmt diese Mitteilungen sehr kritisch auf. Er meint, dass die Fälle, bei denen Bakterien gefunden worden sind, wahrscheinlich sekundäre Diathesen auf septischer Basis sind, und dass diese Fälle nicht generalisiert werden dürfen. Er misst daher dem negativen Befunde grössere Bedeutung bei. In demselben Sinne äusserte sich Finger bereits 1893. Bei symptomatischer Purpura wurde positiver Bakterienbefund erhalten, nicht aber bei den idiopathischen Formen. Er untersuchte 6 Fälle von reiner Purpura, es gelang ihm aber trotz Anwendung mehrerer verschiedener Färbungsmethoden nicht, Mikroorganismen zu finden, weder in den hämorrhagischen Herden noch in den Blutgefässen.

Was die Zusammensetzung des Blutes betrifft, so weist diese bei Beginn der Krankheit nichts Bemerkenswertes auf, nur eine geringe Verminderung der Menge der roten Blutkörperchen und in höherem Grade der des Hämoglobins. Der Typus ist der bei Sekundäranämien gewöhnliche. Die Blutviskosität wies dagegen einen bedeutend niedrigeren Wert als den normalen auf, der bei gesunden Menschen ungefähr 4,5 ist. Zwar ist die Viskosität bei Anämien herabgesetzt, die hier gefundene Zahl 3,4 scheint aber doch zu niedrig im Verhältnis zu der unbedeutenden Anämie zu sein.

Bemerkenswerter ist die in diesem Fall gefundene verminderte osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen. Gleichwie in Silbermanns Fall von Henochscher Purpura trat hier beginnende Hämolyse schon in 0,6%iger NaCl-Lösung auf. Die entsprechenden normalen Werte sind 0,46%ige bzw. 0,32%ige NaCl-Lösung (Guillain und Troissier). Die Resistenzweite dagegen ist normal.

Der Zustand des Pat. besserte sich täglich, und schon nach kaum zweiwöchigem Krankenhausaufenthalt konnte er beginnen, für kürzere Zeiten am Tage aufzustehen. Nach einigen Tagen traten indessen Temperatursteigerung und der oben beschriebene vesikuläre Hautausschlag auf, der zu erneuter Bettruhe zwang.

Das hämorrhagische Aussehen der Blasen, von denen die grösseren eine deutliche zentrale Einsenkung zeigten, und das Fieber erschwerten beträchtlich die Stellung einer sicheren Diagnose. Differentialdiagnostisch musste man an Erythema exsudativum multiforme, Variola und Varicellae denken.

Die erste Möglichkeit wäre die, dass man es hier mit einem Fall von kombinierter Purpura haemorrhagica und Erythema exsudativum zu tun hätte. Für diese Deutung spricht, dass gleichzeitig mit den Bläschen hier und da frische Hautblutungen und am Zahn-



fleisch um die Molaren im Oberkiefer herum wirkliche Hämatome beobachtet wurden.

Wie bereits erwähnt, rechnet Litten das Erythema nodosum zu den hämorrhagischen Diathesen. In ihrer Beschreibung des Morbus maculosus, speziell Purpura rheumatica, betonen Neisser und Jadassohn, dass neben den Hautblutungen mehr oder weniger ausgesprochenes Fieber, Gliederschmerzen usw. vorhanden sind. Die bisweilen erst nach einigen Tagen einsetzenden Hautsymptome sind oft nicht reine Purpuraformen, sondern kombiniert und gemischt mit Erythema exsudativum und Erythema nodosum, deren Eruptionen sogar häufig einen hämorrhagischen Charakter erhalten. v. Zumbusch geht noch weiter und vereinigt Erythema exsudativum und nodosum, die Purpuraformen und die toxischen Exantheme zu einer Gruppe.

Whitington (1912) führt eine Anzahl teils von ihm selbst beobachteter, teils der Literatur entnommener Fälle an, um zu zeigen, dass 1. Erythema exsudativum multiforme und nodosum, 2. Urticaria, 3. Quinckes angioneurotisches Ödem und 4. die Purpura in ihren verschiedenen Formen sowohl auf der Haut wie auf der Schleimhaut sämtlich miteinander verwandt sind, dass sie durch dieselbe Ursache hervorgerufen werden und gleichzeitig auftreten können.

Besonders bemerkenswert ist das Aussehen der kleinen Bläschen zu Beginn, indem sie mit einem klaren oder schwach hämorrhagischen Inhalt angefüllt und später deutlich hämorrhagisch sind. Ihre Lokalisation sowohl auf dem Rumpf wie auf den Extremitäten stimmt nicht gut zu dem Verhältnis bei Erythema multiforme (Herpes iris), wo der Rumpf, die Oberarme und die Oberschenkel so gut wie nie befallen werden. Das spärliche Auftreten der Vesikeln und die Abwesenheit von Konfluenz spricht nicht gegen Erythema exsudativum, ist aber selten.

Auch zeigt das Blutbild vom Auftreten des Ausschlages an ein anderes Aussehen. Ausser der sekundären, nun deutlich hervortretenden Anämie besteht nun eine hochgradige relative Lymphozytose, bei der die grossen Lymphozyten dominieren. Fast keine „Blutplättchen“ sind zu sehen. Letzteres soll ein ernstes Symptom bei einer hämorrhagischen Diathese nach Nolfs Referat einer Bemerkung von Duke sein, wo es heisst: „La disposition hémophile des purpuriques est mesurée directement par la teneur de leur sang en plaquettes.“

Der histologische Bau der Vesikeln könnte gut zu dem Aussehen der Herde bei Erythema exsudativum passen. Nach v. Zumbusch findet sich nichts speziell Charakteristisches. Man sieht erweiterte

Gefässe, die stellenweise von Rundzelleninfiltraten umgeben sind. Das Corpus papillare wie auch die Epidermis sind ödematös angeschwollen. Die Blasen liegen subkorneal, sie entstehen durch Konfluenz kleinerer Blasen.

Dass es sich nicht um Variola handelte, ergab sich bald klar aus der Abwesenheit von Pockenfällen im Lande, dem Fehlen schwererer Prodromalsymptome und später subjektiver Symptome, dem niedrigen Fieber, der kurzen Dauer und vor allem dem Umstande, dass die Krankheit sich nicht weiter verbreitete. Keiner von der Umgebung des Pat. wurde angesteckt.

Es erübrigt demnach zu entscheiden, ob der vesikuläre Ausschlag als Varicellae gedeutet werden kann.

Für Varicellae sprechen folgende Momente: Der Ausschlag trat ohne Prodromalsymptome auf. Das Alter des Pat. war das für diese Krankheit gewöhnlichste. Die Disposition ist nämlich am grössten bis zum Alter von 10 Jahren und nimmt dann beträchtlich ab.

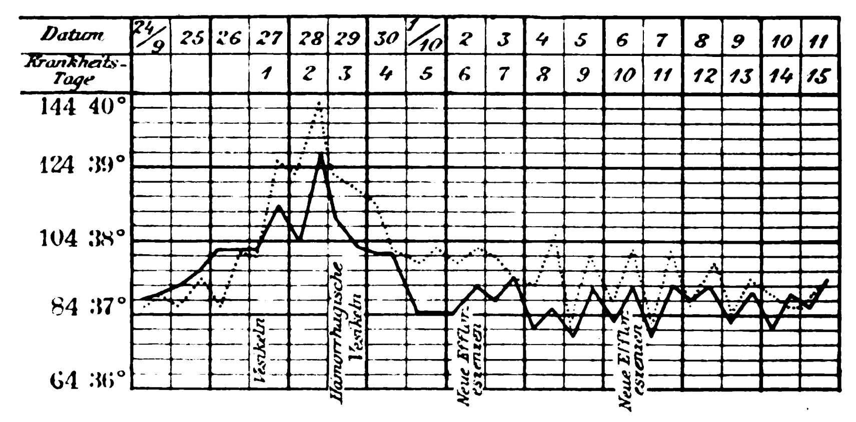
Der Ausschlag trat nicht mit einem Schlage auf, sondern allmählich in mehreren Absätzen. Neue Vesikeln sah man noch am 10. Tage nach der ersten Eruption. Letzteres steht jedoch nicht gerade in gutem Einklang mit dem Verhalten bei Varicellae, wo neue Eruptionen bis zum 3. Tage und nur in seltenen, schweren Fällen bis zum 4. und 5. Tage vorkommen. Indessen wurden so Vesikeln in verschiedenen Stadien gleichzeitig beobachtet.

Der Ausschlag bei Varicellae ist bisweilen stark juckend, war dies aber nicht im vorliegenden Falle. Die Lokalisation desselben auf Rumpf und Extremitäten steht in Übereinstimmung mit dem Verhältnis bei der obengenannten Krankheit, ebenso die Entwicklung, Dauer und die Grösse der Blasen. Das Aussehen der Vesikeln in unserem Falle — von einer schmalen, hyperämischen Zone umgeben, einige, die grösseren, mit Nabel versehen — ist sogar für Windpocken ziemlich charakteristisch. Die Anzahl der Bläschen variiert beträchtlich bei Varicellae, laut Angabe zwischen 10 und 200, im vorliegenden Falle betrug ihre Menge anfangs ein paar Dutzend und nahm etwas, obwohl unbedeutend, im weiteren Verlaufe der Krankheit zu.

Die beobachteten Bläschen waren vielfächerig, wie bei Varicellae. Bei mikroskopischer Untersuchung fand Unna, dass die Varicellaeeffloreszenzen einen zeltähnlichen Bau aufweisen, indem Septa von der Basis des Bläschens schräg aufwärts zur Mitte des Daches hin verlaufen, während bei den Variolabläschen die Septa vom Dache aus schräg abwärts nach der Mitte der Basis hin konvergieren. Bei den in unserem Falle vorhandenen Epithelsepta tritt keines dieser

beiden Verhältnisse deutlich hervor, sondern mikroskopisch sieht man mehrere Erythrozytenansammlungen, geschieden von einander durch bogenförmig verlaufende, schmale Epithelsepta.

Bei Varicellae bilden sich die Bläschen in der Weise zurück, dass der Inhalt von der Mitte aus eintrocknet. An der Stelle der Blase bildet sich eine gelbbraune Kruste, die während der nächsten Tage abfällt. Die Rückbildung geschah in unserem Falle nicht völlig so, sondern die Vesikel wurde durch eine schwarze Kruste ersetzt, die mehrere Tage sitzen blieb. Die schwarze Farbe beruhte hier natürlich darauf, dass der Bläscheninhalt hämorrhagisch war. Dass die Bläschen in diesem Falle hämorrhagisches Aussehen annahmen, kann ja leicht durch die vorhandene hämorrhagische Diathese erklärt



Pulskurve = Punktierte Linie

werden. Hämorrhagische Varicellae sind nicht unbekannt, und dabei treten oft, wie im vorliegenden Falle, Ekchymosen in die Haut sowie subkonjunktivale und Schleimhautblutungen hinzu. Indessen pflegen sie nicht anders als in schweren Fällen aufzutreten, die oft mit dem Tode endigen. Der oben beschriebene Fall war dagegen leicht.

Wie die Temperaturkurve zeigt, war der Ausschlag von Fieber begleitet, das sein Maximum am 2. Tage nach dem Auftreten des Ausschlages erreichte. Bei Varicellae hat die Temperaturkurve kein typisches Aussehen. Bisweilen tritt kein Fieber auf, oft aber kommt eine unbedeutende Temperatursteigerung vor oder gleichzeitig mit dem Ausbruch des Exanthems oder der neuen Eruptionen. Die Temperatur zeigt demnach keine Abweichung von der bei Windpocken.

Dem Obigen gemäss dürfte also die Diagnose hämorrhagische Varicellae diejenige sein, die am meisten wahrscheinlich ist.



Noch 6 Wochen nach dem Beginn des vesikulösen Ausschlages besteht eine Neigung zu Blutungen besonders im Zahnfleisch, eine Verminderung der Anzahl „Blutplättchen“ im Blute und eine hervortretende relative Lymphozytose fort.

Bei der Entlassung war Pat. etwas mehr als eine Woche lang von neuen Blutungen frei gewesen.

Literatur.

1. de Amicis, A., Ein Fall von Erythema exsudativum multiforme haemorrhagicum mit Exitus letalis. Derm. Wochenschr. 1913.
2. Bauch, J. L., Ein Fall von Erythema iris. Derm. Wochenschr. 1913.
3. Caspary, J., Über Erytheme. Deutsche Klinik 1905.
4. Deutsche Medizinische Gesellschaft in Chicago, 21. mars 1912. Purpura haemorrhagica. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912.
5. Ebstein, Handbuch der praktischen Medizin. 1901.
6. Eichhorst, H., Neuritis haemorrhagica bei Purpura. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 105. H. 5 und 6.
7. Finger, E., Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie des Erythema multiforme und der Purpura. Arch. f. Dermatol. und Syphilis. 1893.
8. Guillain et Troissier, Du role des hémolysines en pathologie. Congrès français de Médecine, XII. session. Lyon 1911.
9. Gullbring, A., Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens der weissen Blutkörperchen zur Blutviskosität. Brauers Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. Bd. 30.
10. Kraus und Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1913.
11. Krause, P., Varizellen bei Erwachsenen. Deutsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 19.
12. Lippmann, A., Über hämorrhagische Nephritis bei Purpura. Deutsch. med Wochenschr. 1912. Nr. 30.
13. Litten, Die hämorrhagischen Diathesen. Deutsche Klinik. 1903.
14. Mohr und Staehelin, Handbuch der inneren Medizin. 1912.
15. Nolf, P., Physio-Pathologie de la coagulation du sang. XIII. congrès français de Médecine. Paris 13.—16. oct. 1912.
16. Riecke, E., Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1909.
17. Saisawa, K., Beitrag zur Ätiologie des Erythema exsudativum multiforme. Deutsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 30.
18. Whitington, C. F., Visceral purpura and angioneurotic oedema. Ref. Schmidts Jahrbücher. 1912.





Fig. 1.

Lindvall, Ein Fall von Purpura mit Eruption hämorrhagischer Vesikeln (Varicellae?).

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.




Digitized by Google

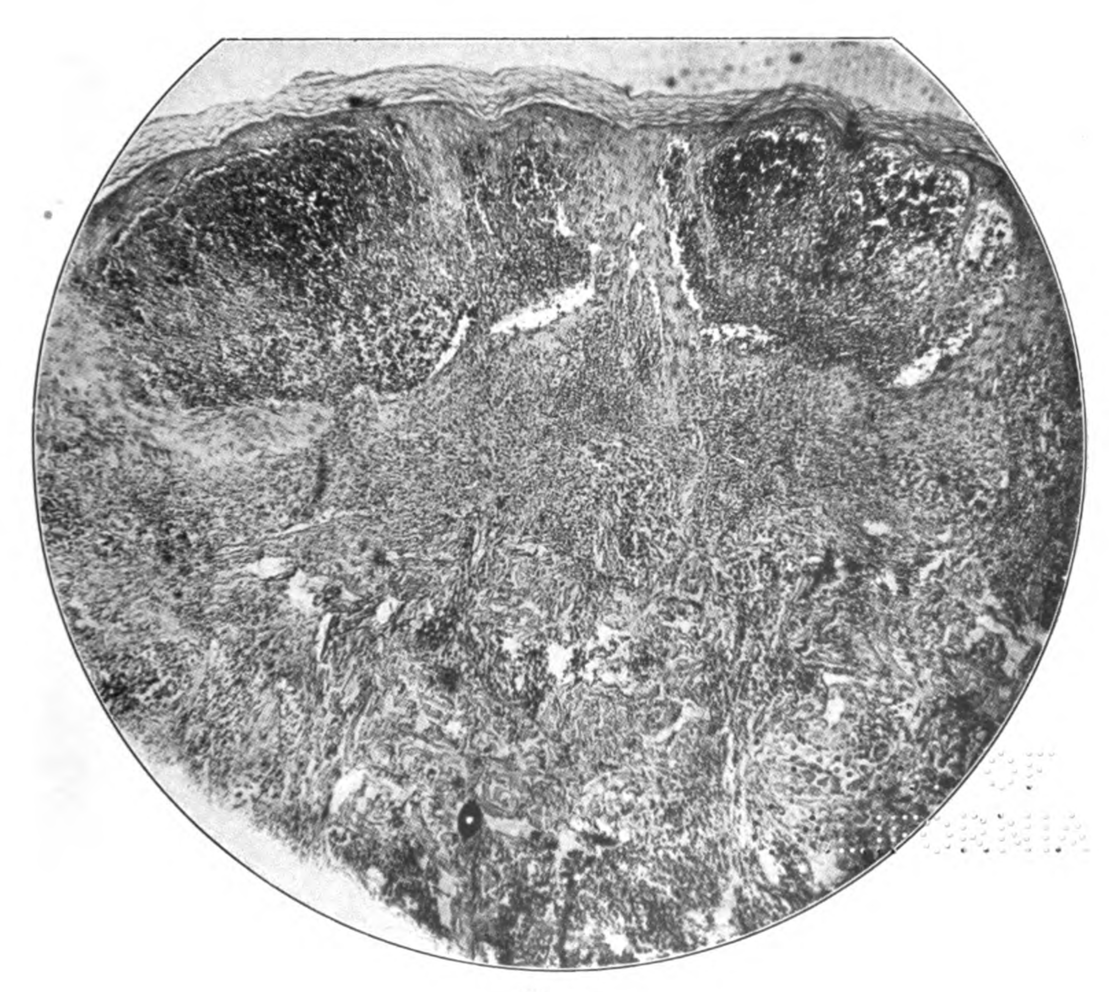


Fig. 2.

Lindvall, Ein Fall von Purpura mit Eruption hämorrhagischer Vesikeln (Varicellae?)

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler Würzburg.







Fig. 3.

Lindvall, Ein Fall von Purpura mit Eruption hämorrhagischer Vesikeln (Varicellae?)

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Aus der medizinischen Klinik II des Königl. Serafimerlazarettes zu Stockholm.

Abscessus pulmonis.

(Reinzüchtung eines kapseltragenden für Mäuse und Kaninchen pathogenen Bakteriums.)

Von

Arnold Josefson
Dozent der intern. Medizin
und
Lennart Bladini[1])
Med. Kand.

Mit 2 Tafeln.

Im Anfange des Jahres 1914 machte ich in meiner Abteilung am Maria-Krankenhaus in Stockholm eine Observation bei einem Falle von Lungengangrän, deren ungewöhnliche Art zu einer Veröffentlichung des Falles berechtigt. In dem pleuritischen Exsudate fand ich eine Bakterienart, deren Natur ich infolge dringender Arbeit anderer Art zunächst nicht bestimmen konnte. Erst nach einem halben Jahre wurde es mir möglich, die Untersuchung zu beendigen. In der Zwischenzeit züchtete ich meine Kulturen um. Mittelst Plattenkultur (Agar) überzeugte ich mich am Anfange meiner Untersuchung, dass fortwährend eine Reinkultur vorlag.

Ein Direktpräparat von der Punktionsflüssigkeit sowie von dem Eiter bei der Operation zeigte (siehe Fig. 2, 3) grosse Stäbchen, welche mit Leichtigkeit in gewöhnlichen Nährsubstraten gezüchtet wurden. Die Grösse der Stäbchen schien es mir wahrscheinlich zu machen, dass hier eine Art von Leptothrix vorlag, um so mehr als die Untersuchung von Leyden und Jaffé von 1866 mir bekannt war, in welcher Untersuchung die Verfasser in einem Falle von Gangraena pulmonum eine sogenannte Leptothrixart nachwiesen. Infolgedessen machte ich sofort eine Färbung mit Lugolscher Lösung und fand dabei, dass die Bakterien der Reinkultur sich scharf blau mit Jod

[1]) Bladini hat bei der technischen Arbeit mir (Josefson) wertvolle Hilfe geleistet.



färbten (siehe Fig. 1). Ehe ich das Resultat der bakteriologischen Untersuchung mitteile, will ich hier in Kürze die klinische Krankengeschichte wiedergeben.

Ein 64jähriger Waldarbeiter wurde am 12. Januar 1914 in meiner Krankenabteilung aufgenommen. Bei der Aufnahme hatte er 39,8° Fieber und machte den Eindruck einer linksseitigen Pleuropneumonie.

Seit seinem 39. Jahre ist er Waldarbeiter gewesen. Vor einigen Jahren wurde er an Delirium tremens behandelt. Dauernd ist er Alkoholist.

Im allgemeinen ist er ganz gesund gewesen.

Eine kurze Zeit nachdem er erkrankte, arbeitete er in dem Walde und schlief in unsauberen Waldhütten, deren Hygiene viel zu wünschen übrig liess. Im Anfang des Monat Dezember 1913 fühlte er sich etwas kurzatmig und gleich vor Weihnachten wurde es schlimmer, indem der Patient Beschwerden in der Herzregion bekam: „beissende und stechende Schmerzen". In der letzten Woche fühlte er Seitenstechen in der linken Seite und soll Blut gehustet haben; kein Schüttelfrost. Am Tage vor der Aufnahme im Krankenhause wurde er schwer krank, musste im Bett liegen; seitdem ist es schlimmer und schlimmer geworden.

Kein vorangehendes Trauma, auch keine Halsaffektion. Seit vielen Jahren kaut er Schnupftabak.

Bei der Aufnahme zeigte der Kranke deutliche Zeichen von einem linksseitigen pleuritischen Exsudate. Ausserdem hörte man feuchte und trockene Geräusche an der linken Lunge. Am Herzen ein systolisches Geräusch. Die Temperatur 39,9°. Der Puls 126°, inaequalis, parvus, irregularis. Die Sputa blutig. Kein Herpes labialis. Das Fieber hielt sich in den nächsten Tagen hoch. Die Schmerzen liessen nach, aber die linksseitige Dämpfung wurde resistenter und grösser und am 19. Januar machte ich Probepunktion. Die rechte Herzgrenze war zu der Zeit etwas nach rechts verschoben; sie lag 2 cm rechts von dem rechten Sternalrande. Die Menge der Sputa war mässig; die Sputa fortwährend blutig tingiert.

Die Punktionsflüssigkeit war dickflüssig übelriechend und von einer fleischwasserähnlichen Farbe. Mikroskopisch fand ich eine Menge von Eiterzellen nebst langen Stäbchen. Agar- und Bouillonkulturen zeigten lebhaftes Wachstum von teils einzelnen, teils in langen Reihen liegenden Stäbchen, die von einer Kapsel umgeben zu sein schienen.

Am nächsten Tag wurde Rippenresektion von Dr. Edrén gemacht. Bei der Operation kam man nach der Eröffnung der Pleura in eine

sowohl nach oben medialwärts wie nach unten sich erstreckende Eiterhöhle, deren Begrenzung gegen die Lunge in einem Umfange von einigen Zentimeter in Diameter von zerrissenem Lungengewebe gebildet wurde, sicher ein nach der Pleura durchgebrochener Lungenabszess.

Der Patient wurde am 4. Mai 1914 ganz gesund entlassen.

Einige Tage nach der Operation nahm ich eine genaue Musterung der Mundhöhle des Patienten vor. In der Nähe von dem linken Eckzahne fand ich dabei einen kleinen grauweissen Belag an der Oberfläche der Mukosa. Direktpräparat sowohl wie Kulturversuch zeigten keine Mikroorganismen, welche mit den oben genannten verglichen werden konnten.

Die nähere *bakteriologische Untersuchung* der oben genannten Stäbchen hat ergeben:

Im hängenden Tropfen sieht man lichtbrechende, ziemlich grosse Stäbchen von verschiedener Grösse, 2—18 μ, welche keine Eigenbewegung zeigen. Bakterien in derselben Kulturflüssigkeit zeigen eine sehr wechselnde Grösse. Teils liegen die Stäbchen einzeln, teils und recht oft in längeren Reihen (siehe Fig. 4). Sie werden mit Methylenblau und besonders gut mit Anilinfarben gefärbt. Sie sind gramnegativ. Mit der Lugolschen Jod-Jodkalium-Lösung wurden die Bakterien aus den Kulturen von den ersten Tagen stark mit Jod gefärbt. Diese Eigenschaft ist seitdem verloren gegangen.

Die Bakterien sind von einer klaren Hülle im allgemeinen umgeben (siehe Fig. 5). Diese Hülle lässt sich leicht mit Anilinwassergentiana-violett nach der von Friedländer 1883 angegebenen Methode färben (Kapselfärbung). Sporen lassen sich nicht nachweisen.

Die Bakterien lassen sich leicht in den gewöhnlichen Nährböden züchten. Die Bakterienkulturen wachsen sowohl bei Zimmertemperatur wie bei Brüttemperatur. Die Bouillon wird von der Bakterie stark getrübt und an der Oberfläche des Nährbodens entwickelt sich ein Häutchen. Kein übler Geruch. Auf Agar-agar wachsen nach einigen 12—20 Stunden reichliche zusammenfliessende weisse-grauweise trübe Kolonien, welche ein schleimiges saftiges Aussehen haben. In frischen Agarkulturen, sowie in solchen, die etwas länger gestanden sind, kann man lange schleimige Fäden herausziehen. In der Gelatina wird der Stichkanal schon nach 24 Stunden von grauweissen bis weissen Kolonien bedeckt und nach einigen Tagen, wenn die Bakterien an die Oberfläche gekommen sind, wächst hier eine zusammenhängende saftige, sich über die Oberfläche erhebende nagelkopfähnliche Masse aus. Dieses Wachstum an der Oberfläche habe ich nur in älteren Gelatinakulturen gefunden. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Ein



sehr gutes Substrat scheint das Löfflersche Blutserum zu sein. Kulturversuch mit Milch ist nicht gemacht worden. Die Bakterien gären nicht Zucker. (Nachweis an Zuckeragar.) Auf Hämoglobinagar wächst die Bakterie in wolkigen schleimigen Massen aus.

Zusatz von Taurocollas natricus, 10%ig, ana partes, zu einem Öschen Bouillonkultur gibt keine Auflösung der Bakterien. Wird sterile Bouillon mit Taurocollas natricus 10%ig ana partes gemischt, wachsen in dieser Mischung auch die Bakterien aus. In allen oben genannten Substraten sind die Bakterien mit deutlichen Kapseln versehen.

Tierversuche. Von den ursprünglichen Kulturen werden weisse Mäuse und Kaninchen infiziert, die letzteren sowohl subkutan, intravenös wie auch intratracheal. Die Bakterien zeigen sich für die Mäuse sehr pathogen; sie sterben schon binnen 24 Stunden, man kann leicht im Herzblute und in der Milz typische kapseltragende Bakterien nachweisen. Die Kaninchen scheinen unempfindlich zu sein, nur bei denjenigen, wo intravenöse Injektionen gemacht wurden, bilden sich an den Injektionsstellen kleine Abszesse, von welchen aber die Bakterien sich nicht züchten lassen.

Um die Pathogenität der Bakterien zu erhöhen, machte ich einige Tierpassagen durch vier weisse Mäuse. Mit der Reinkultur von der Milz der vierten Generation wurden neue Versuche an Kaninchen ausgeführt.

Von einer Bouillonkultur einer durch vier Mäuse passierten Bakterienkultur wird ein Kaninchen intravenös und ein anderes intratracheal infiziert. Das erste Tier blieb am Leben, aber in der Stichöffnung bildete sich ein kleiner Abszess, in welchem das Originalstäbchen sich reinzüchten liess. In demjenigen, welches intratracheal infiziert wurde[1]), entstand am Halse ein deutlicher Abszess, welcher von Tag zu Tag grösser wurde. Aus dem Eiter dieses Abszesses wurde das Stäbchen in Reinkultur gezüchtet.

Mit der Bouillonkultur dieses aus dem Blute eines intratracheal infizierten Kaninchens stammenden Stäbchens wird jetzt ein Kaninchen infiziert[2]). Das jetzt intravenös infizierte Tier erkrankte am selben Tage und nach 24 Stunden wurde eine bakteriologische Blutprobe gemacht. Die Bakterie liess sich aus dem Blute reinzüchten. Das Kaninchen starb am nächsten Tage. Im Herzblute Reinkultur der Bakterien.

[1]) Diese Bakterien hatten nur eine Maus passiert.

[2]) Zur Kontrolle wird in ein Kaninchen intravenös sterile Bouillon und in ein Kaninchen intratracheal ein ccm steriler Bouillon infiziert. Beide Tiere überlebten.



Ein anderes Kaninchen, welches intratracheal mit Kulturen der Maus 4 infiziert wurde, überlebte und wurde nach 10 Tagen getötet. Die Trachea zeigte eine lebhafte Rötung; in den Lungen fanden sich keine makroskopischen Veränderungen. Aus der Trachea liess sich jetzt die Bakterie reinzüchten. Im Blute dieses Kaninchens liess sich die Bakterie weiter auch reinzüchten. Ein anderes Kaninchen wurde jetzt intratracheal infiziert mit 0,5 ccm der Bouillonkultur von den aus dem Kaninchenabszess reingezüchteten Bakterien. Das Tier wurde nach 5 Tagen getötet. In der Lunge fanden sich einige miliare Abszesse und an einer kaum erbsengrossen Stelle war die Oberfläche feinhöckerig gewölbt (Bronchopneumonia?). Subpleural reichliche Blutungen. Aus dem Abszesschen liessen sich jetzt Stäbchen reichlich züchten. Die Bakterie schien aber jetzt sich verändert zu haben. Sie war zwar gramnegativ, aber die Stäbchen schienen kürzer im allgemeinen; man sah nur einzelne lange Stäbchen.

Agarplattenkulturen wurden jetzt gemacht und von der Platte Nr. 3 wurde die Bakterie auf Agar reingezüchtet. Es zeigte sich jetzt, dass wir auch hier in dem Abszesseneiter die Originalbakterie reinzüchten konnten.

In meinem Falle habe ich also ein gramnegatives, leicht züchtbares kapseltragendes Stäbchen reinzüchten können. Das Bakterium zeigte sich für Mäuse stark pathogen und nach vier Passagen durch Mäuse auch pathogen für Kaninchen. Es bildeten sich sowohl subkutane Abszesse wie auch nach intratrachealer Injektion intrapulmonale Abszesse aus. In einem Falle konnte ich nach intratrachealer Injektion die Bakterie aus dem Blute reinzüchten. Nach intravenöser Injektion der Bakterien, die auch ein Kaninchen passiert hatten, konnte ich an der Injektionsstelle in einem Abszesschen die Bakterien reinzüchten sowie auch eine das Tier tötende Bakteriämie hervorrufen. Durch vier Passagen durch Mäuse habe ich also die Virulenz der Bakterie so gesteigert, dass sie auch für Kaninchen pathogen wurde.

Ich bezeichne jetzt dieses bei der Operation gefundene Bakterium als eine für Mäuse und Kaninchen pathogene kapseltragende Bakterienart. Es liegen gute Gründe vor, diese Bakterien in dieselbe Gruppe des sogenannten Friedländerschen Pneumobazillus einzureihen. Dass es sich hier nicht um einen echten Friedländerschen Pneumobazillus handelt, scheint mir sicher. Die Originalpräparate (siehe Fig. 2, 3) ähneln sehr wenig denjenigen Bakterien, welche als Pneumobazillus Friedländer bezeichnet werden.



Unser Bazillus ist nicht zuckergärend, trägt auch in den gewöhnlichen Kulturflüssigkeiten eine Kapsel und ist für Kaninchen pathogen. Eine gewisse Ähnlichkeit meiner Reinkulturen mit denjenigen von einem Friedländerschen Pneumokokkus kann ich aber nicht verneinen. Ich habe auch die Bakterie zu derselben Gruppe wie die Friedländerschen gerechnet, eine Gruppe, in welcher ja mehrere verschiedene Bakterien schon eingereiht worden sind. Was die Färbbarkeit mit Jod (Blaufärbung) betrifft (siehe Fig. 1), will ich mich über dieselbe nicht äussern. Bemerkenswert war aber, dass diese Eigenschaft in den Kulturen verschwand. Vielleicht steht die Färbbarkeit mit Jod in Zusammenhang mit einer Magazinierung granulosahaltigen Materiales aus dem menschlichen Körper zusammen.

Die Pathogenität für Kaninchen scheint mir besonders bemerkenswert. In der mir zugänglichen Literatur finde ich eine solche Pathogenität für Kaninchen bei dem Friedländerschen Pneumobazillus ziemlich einstimmig verneint. (Staehelin, Handbuch der inneren Medizin, 1914; Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten 1914). Jochmann schreibt in seinem Kapitel über die allgemeinen Infektionen mit dem Friedländerschen Kapselbazillus von dem Friedländerschen Bacillus pneumoniae: „die Tierpathogenität ist gering. Mäuse sind am empfänglichsten, Kaninchen sind dagegen immun."

Die Aufgabe, dass der Friedländersche Pneumobazillus für Kaninchen nicht pathogen sei, wurde aber schon frühzeitig von anderen Forschern bestritten. So schreibt z. B. Wilde 1896: „Der Friedländersche Bazillus ist also keineswegs für Kaninchen nicht pathogen."

Zuletzt noch ein Wort über die Färbbarkeit mit Jod. Wie wir oben sahen, haben Leyden und Jaffé einen Leptothrix aus der Lunge auch mit Jod blau färben können. Vielleicht beruht diese Blaufärbung in meinem und in Leyden-Jaffés Fall auf derselben Ursache.

Auch bei Leyden-Jaffés Leptothrix schwand diese Färbbarkeit für Jod in den Reinkulturen.



Literatur.

Friedländer, Fortschritte der Medizin, 1883.
Leyden, Über Lungenbrand; Volkmanns klin. Vortr. 1871.
Günther, Bakteriologie 1898.
Kolle, Wassermann, Handb. der pathog. Mikroorg. 1912.
Kolle, Hetsch, Experimentelle Bakteriologie 1908.
Fränkel, Lungenkrankheiten, Spez. Diagn. der.
Jochmann, Lehrb. d. Infektionskrankh. 1914.
Mohr, Staehelin, Handb. d. inn. Med., Bd. II, 1914.
Brouardel, Gilbert, Thoinot, Maladies des bronches et des poumons. Nouv. traité de —, 1910.
Wilde, Bazillus Pneumoniae Friedländers und verwandte Bakterien. I. D. Bonn, 1896.



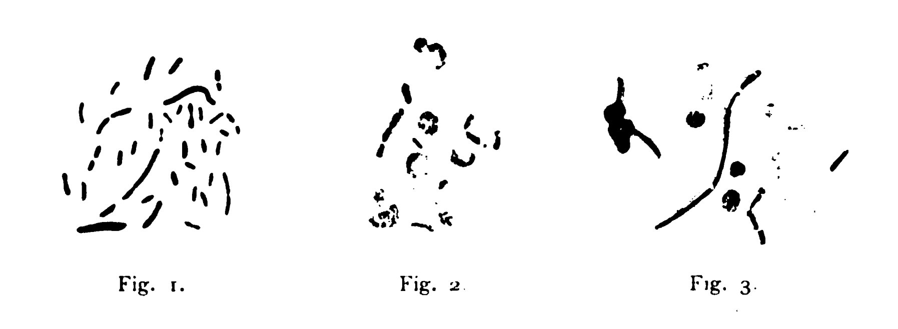


Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3.



Fig. 4. Fig. 5.

1. Direktpräparat. Jodfärbung.
2. Direktpräparat (Punktionsflüssigkeit).
3. Operationseiter.
4. Reinkultur (Agar-Agar).
5. Kapselfärbung.

Josefson und Bladini, Abscessus pulmonis.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

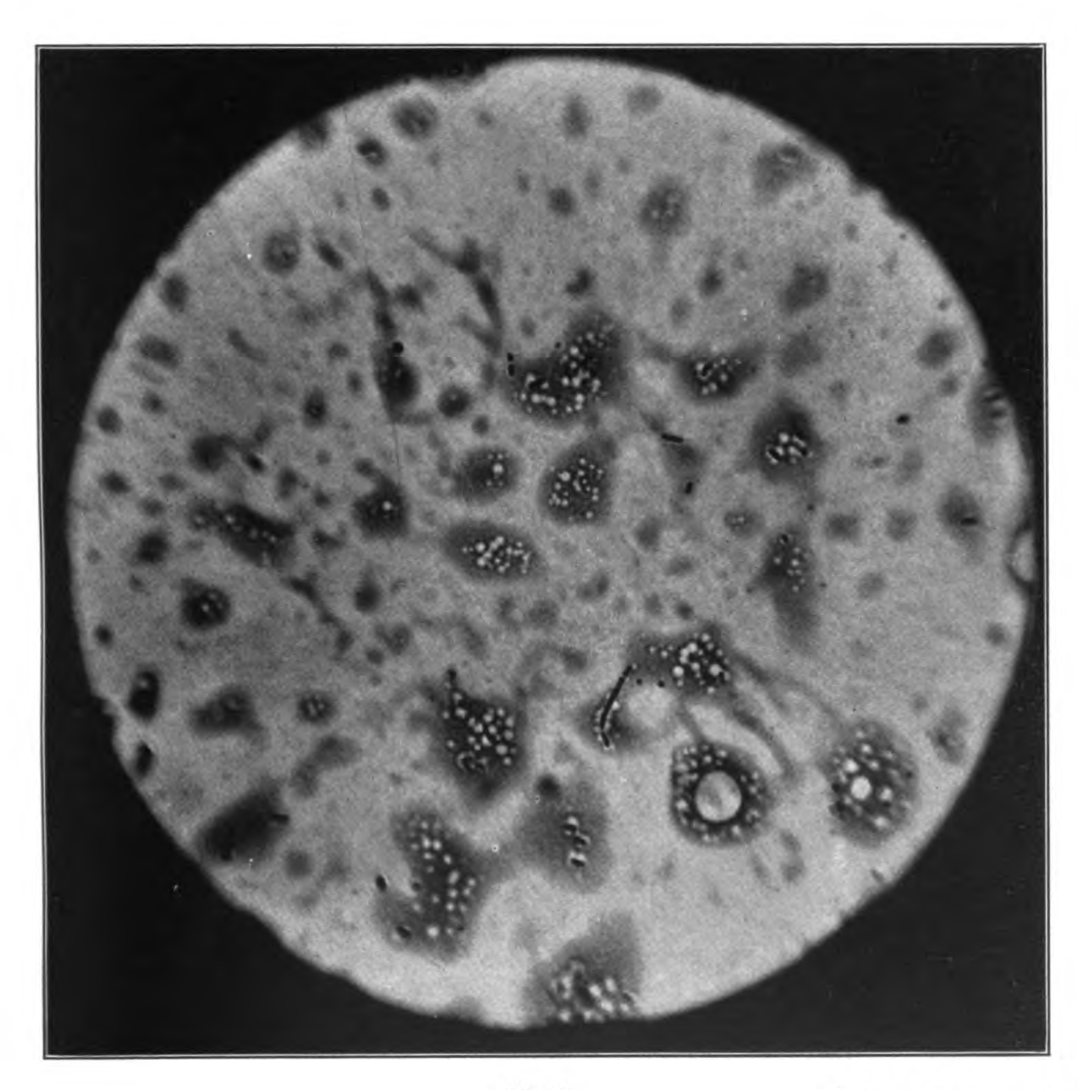


Fig. 6.

6. Kaninchenblut. Direktpräparat



Josefson und Bladini, Abscessus pulmonis.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



II. Ergebnisse.

Über Endocarditis septica.
(Maligne Endokarditis)

Von Prof. G. Jochmann, Berlin.

Die ulzeröse oder maligne Endokarditis ist als Teilerscheinung einer septischen Allgemeinerkrankung aufzufassen und wird daher besser mit dem Namen septische Endokarditis bezeichnet. Diese Erkenntnis ist eine Frucht unserer ätiologischen Forschungen.

Vor 50 Jahren stand man auf dem Standpunkte, dass die ulzeröse Endokarditis eine lokale Erkrankung des Endokards darstelle, und dass dieser eine Allgemeinerkrankung des Blutes und Veränderungen folgen, die durch eine Verschleppung der Infektion in den ganzen Organismus bedingt seien. Aber schon 1865 bekämpften Hayen und Duguex die Auffassung, dass der infektiöse Charakter der Embolie auf Blutanomalien zu beziehen sei. Sie vertraten vielmehr die Anschauung, dass die ulzeröse Endokarditis nur eine der wichtigsten Lokalisationen einer allgemeinen, von vornherein malignen Krankheit sei. Den Nachweis, dass die maligne Endokarditis durch Bakterien verursacht ist, erbrachten zuerst die Norweger Winge und Heiberg im Jahre 1869. Winge fand bei einem Falle von maligner Endokarditis, die nach einer eitrigen Schwiele an der Ferse entstanden war, am Leichentisch nicht bloss in den Vegetationen des Endokards, sondern auch in den vereiterten Infarkten der Milz und der Nieren die gleichen Mikroorganismen. Heiberg sah bei einer mit Endokarditis einhergehenden Puerperalsepsis in den Vegetationen der Tricuspidalisklappe und in den Nierenembolien die gleichen Gebilde wie Winge.

Solche Befunde wurden in der nächsten Zeit häufiger erhoben und zwar wurde schon in der 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts festgestellt, dass die verruköse Form der Endokarditis (also die heute als rheumatische Endokarditis aufzufassende Form) im Gegensatz zur ulzerösen Endokarditis (der heutigen septischen Endokarditis) in der Regel frei von Mikroben war (Orth, v. Recklinghausen).

Über die Art der Erreger, die bei der Ätiologie beteiligt waren, gaben Versuche Aufschluss, sie von den befallenen Klappen zu züchten. So fand Weichselbaum in einem Falle Streptokokken in Gemeinschaft mit Staphylokokken, und später (1887) fand er bei 10 Fällen der ulzerösen



Form sechsmal Streptokokken, dreimal den Lanceolatus, zweimal den Diplobacillus brevis und einmal den Micrococcus conglomeratus. Den Beweis, dass nun tatsächlich diese Bakterien Endokarditis erzeugen können, brachte das Experiment. Orth und Wyssokowitsch konnten 1885 bei Kaninchen eine experimentelle Endokarditis erzeugen, bei denen sie die Aortenklappe durchbohrt und das Blut mit Streptokokken und Staphylokokken infiziert hatten. Dabei entwickelten sich auch septische Metastasen, z. B. Niereninfarkte. Dasselbe Experiment gelang 1886 Weichselbaum und Netter mit Pneumokokkenkulturen.

Ohne vorausgeschickte Verletzung der Klappen konnte dann Ribbert experimentell septische Endokarditis erzeugen, indem er den Versuchstieren Bakterienkulturen zusammen mit verriebenen Kartoffeln ins Blut spritzte. Auf diese Weise wird vielleicht rein mechanisch (durch kleine Embolien) eine lokale Disposition zur Ansiedlung der Mikroorganismen auf den Klappen geschaffen. Es gelingt aber auch ohne jede künstlich hervorgerufene lokale Disposition der Klappen, Endokarditis bei Tieren zu erzeugen. So haben in neuerer Zeit Saltykow und Rosenow über Experimente berichtet, bei denen sie allein durch Injektion von Eitererregern ins Blut Endokarditis bei Tieren verursachen konnten. Saltykow erzeugte bei fünf Kaninchen durch intravenöse Injektion einer Staphylokokkensuspension, ohne mechanische Schädigung der Herzklappen, eine typische Endokarditis. In allen fünf Fällen waren die Mitralklappen, in zwei Fällen ausserdem noch die Aortenklappen erkrankt. In einem Fall hatte sich ein Aneurysma der Mitralklappen ausgebildet. Bei den nicht zu weit vorgeschrittenen Fällen konnte man feststellen, dass der Prozess von den Schliessungslinien der Klappen ausging.

Am meisten Förderung hat die Lehre der septischen Endokarditis aber durch die bakteriologische Blutuntersuchung an der Leiche und am Lebenden erfahren. Namentlich der intra vitam gelungene Nachweis der septischen Erreger im Blut hat grosse Bedeutung gewonnen. Die ersten positiven Befunde dieser Art hatten Krauss und E. Grawitz in einzelnen Fällen. Die Tatsache aber, dass es mit ganz geringen Ausnahmen in jedem Falle von septischer Endokarditis gelingt, die Erreger intra vitam im Blute nachzuweisen, haben uns Lenhartz und Schottmüller gelehrt. Lenhartz teilte im Jahre 1901 seine Erfahrungen an 25 bakteriologisch erforschten Eigenbeobachtungen von septischer Endokarditis mit und spezifizierte später in seinen 1903 erschienenen „Septischen Erkrankungen" die Zahl seiner positiven Fälle auf 37. Ich habe 1912 in einer zusammenfassenden Arbeit auf Grund von 28 selbst untersuchten Fällen von Endocarditis septica die Angaben von Lenhartz durchaus bestätigen können, dass es fast in jedem Falle von ulzeröser Endokarditis gelingt, die Erreger im lebenden Blute nachzuweisen. Ich kann mich daher keineswegs der Anschauung von Maixner anschliessen, der in demselben Jahre erklärte, dass die Diagnose der septischen Endokarditis nur in einer Anzahl von Fällen möglich sei. Bei einwandsfreier Untersuchungstechnik gehören meiner Erfahrung nach diejenigen Fälle zu den Seltenheiten, wo es nicht gelingt, auf Grund der bakteriologischen Blutuntersuchung die Diagnose zu stellen.

Die häufigsten Erreger einer septischen Endokarditis sind Streptokokken. In zweiter Linie kommen die Staphylokokken in Betracht, dann die Pneumokokken und die Gonokokken. Einzelne Fälle werden durch Kolibazillen, Friedländerbazillen, Meningokokken und Pyocyaneusbazillen verursacht. Wir unterscheiden am besten zwischen akuten und mehr chronisch verlaufenden Formen. Zu den letzteren gehört die durch den Streptococcus viridans verursachte Endocarditis lenta. Um Wiederholungen zu vermeiden, sollen die septischen Erscheinungen, die beiden Gruppen gemeinsam sind, bei Besprechung der akuten Endokarditis Platz finden. Die Besprechung der chronisch verlaufenden Form bringt dann im wesentlichen nur die für sie selbst besonders charakteristischen Eigentümlichkeiten.

Akute septische Endokarditis.

Die akute septische Endokarditis führt in der Regel in wenigen Tagen oder Wochen zur Entscheidung (meist innerhalb von sechs Wochen). Der gewöhnliche Ausgang ist der Tod. Nach kurzen Prodromalerscheinungen, wie Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Mattigkeit und mässige Fieberbewegungen tritt schnell hohes Fieber auf, gewöhnlich eingeleitet durch einen Schüttelfrost. Die Kranken werden bei stürmischem Verlauf bald bewusstlos und verfallen rasch. In anderen weniger stürmischen Fällen kann das Sensorium für längere Zeit ganz frei sein. Die Milz ist perkutorisch vergrössert und palpabel, Haut- und Netzhautblutungen treten auf, und unter schnell zunehmender Anämie und Herzschwäche gehen die Kranken zugrunde.

Alle Altersklassen sind beteiligt; die häufigsten Fälle kommen zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahre vor.

Der Sitz der Erkrankung ist in der überaus grossen Mehrzahl der Fälle das linke Herz. Am häufigsten ist die Mitralklappe betroffen, etwas weniger häufig die Aorta, seltener die Pulmonalis und Tricuspidalis. Die Lokalisation der Entzündung ist meist durch die Art des Geräusches deutlich zu erkennen. Alle Nuancen endokardialer Geräusche kommen zur Beobachtung, von dem leise hauchenden Geräusch, wie man es auch bei Dilatation im Verlaufe anderer Infektionskrankheiten hört, bis zu den stark blasenden Geräuschen, die über ihre endokardiale Herkunft keinen Zweifel lassen. Die Stärke des Geräusches steht aber keineswegs in Parallele zu der Grösse der entzündlichen Klappenvegetationen. Wir können bei mächtigen Vegetationen ein sehr schwaches Geräusch haben, während bei geringeren Exkreszenzen laute Geräusche gehört werden. Bekannt ist die Tatsache, dass in einzelnen Fällen am Lebenden keine Geräusche gehört werden, während wir bei der Autopsie selbst erbsengrosse und grössere Auflagerungen auf den Klappen finden können. Die Geräusche fehlen nach Maixner bei grossen Vegetationen dann, wenn sie an der oberen Seite des Zipfels der Mitralklappe oder an der Ventrikelfläche der Semilunarklappe der Aorta sitzen. Das Auftreten des Geräusches wird in vielen Fällen erst längere Zeit nach dem Beginn des fieberhaften Zustandes bemerkt. Auch sah ich Fälle, wo nur vorübergehend ein deutliches Geräusch vernommen wurde, das dann bis zum Tode nicht mehr deutlich wurde. Maixner erwähnt einen in der



achten Woche tödlich endenden Fall, wo das diastolische Geräusch über dem Aortenostium erst am 20. Krankheitstage bemerkt wurde; einige Tage vorher konstatierte man temporär ein zartes und kurzes Geräusch, das noch oftmals mit dem ursprünglichen Ton abwechselte, bevor es einen kontinuierlichen Charakter annahm. In einem anderen Falle waren vier Wochen nach Auftreten des ersten Schüttelfrostes die Herztöne ganz regelmässig, und erst am 30. Tage erschien über der Aorta ein schwaches und weiches diastolisches Geräusch, das nach 24 Stunden einem rauhen, auch über den anderen Ostien deutlich wahrnehmbaren Geräusche Platz machte. Über das Auftreten des endokardialen Geräusches hat Maixner interessante Beobachtungen gemacht. Danach ist es vor allem durch anfängliche Flüchtigkeit und Unbeständigkeit charakterisiert. Manchmal wird der Herzton vor dem Erscheinen des Geräusches dumpf; in anderen Fällen tritt ganz unvermittelt eines Tages ein Geräusch auf. Manchmal sind abwechselnd ein dumpfer Ton und ein Geräusch zu hören. Von Bedeutung ist ferner die veränderliche Intensität des Geräusches, die wechselnde Rauheit, und diagnostisch wichtig ist es, wenn zu einem systolischen sich eines Tages noch ein diastolisches Geräusch gesellt. Auch die wechselnde Intensität des Geräusches ist charakteristisch für die akute Endokarditis, ebenso der musikalische Klang, der durch die Entzündung der Sehnenfäden, z. B. an der Mitralklappe zustande kommen kann. Mitunter sind mehrere Klappen gleichzeitig betroffen, ja sogar an allen vier Ostien zugleich sind thrombotische Auflagerungen beobachtet worden (Reye).

Eine besondere Prädilektionsstelle für die Entwicklung einer septischen Endokarditis sind alte Klappenveränderungen, wie sie durch einen vorangegangenen Gelenkrheumatismus oder durch Arteriosklerose bedingt sind. Es ist aber hinzuzufügen, dass trotz bestehender Überschwemmung des Blutes mit Bakterien und trotz vorangegangener Klappenveränderungen die Entwicklung einer septischen Endokarditis ausbleiben kann. Nur bei einem Fünftel aller Sepsisfälle kommt es zu einer Endokarditis.

Meist entwickelt sich in Gesellschaft der Endokarditis eine Myokarditis, mitunter auch eine Perikarditis.

Bei der Myokarditis kommen in erster Linie die toxischen Schädigungen des Myokards in Betracht, die zur Trübung des Herzfleisches, Verfettung usw. führen. Dazu kommen die Folgen der durch den septischen Prozess bedingten Stoffwechselstörungen, die Anämie und die Inanition, die den Herzmuskel schädigen. Aber auch eine direkte Ansiedlung der septischen Keime im Herzmuskel selbst kann in seltenen Fällen zu schweren Störungen führen. Es kommt zu einer bakteriellen Myokarditis. Septische Thrombosen und Embolien der Koronargefässe werden zum Ausgangspunkt von entzündlichen Prozessen und miliaren Abszessen in der Herzmuskulatur. Treten an Stelle dieser miliaren Abszesse nachher Schwielenbildungen auf, so können bei Ausgang in Heilung dauernde Störungen der Herzkraft die Folge sein.

Neben der direkten Schädigung der Herzmuskulatur spielt aber auch die Verminderung des Tonus der Gefässe durch zentrale Vasomotorenlähmung eine grosse Rolle bei der Zirkulationsschwäche im



Laufe der septischen Endokarditis. Es ist das Verdienst von Romberg und seinen Schülern, darauf hingewiesen zu haben, dass die Bakterientoxine eine zentrale Vasomotorenlähmung verursachen. Dadurch kommt es zu einer Verminderung des Gefässtonus und zu starker Senkung des Blutdruckes. Die dadurch bedingte ungenügende Durchblutung des Herzens tritt zu den schon bestehenden, oben erwähnten toxischen oder anatomischen Schädigungen der Herzmuskulatur hinzu.

Die Veränderungen am Myokard bedingen in vielen Fällen eine Dilatation des Herzens, die auch allein als natürliche Folge des erschwerten Blutumlaufs auftreten kann, wenn grosse Klappenvegetationen die Zirkulation verlegen. Die klinisch nachweisbare Dilatation pflegt im allgemeinen später aufzutreten als das Geräusch und mit der Dauer immer mehr zuzunehmen. Bei mehr protrahierten Fällen kommt es auch zur Hypertrophie, z. B. bei langsam verlaufender Endokarditis der Aortenklappe.

Bei denjenigen Fällen, wo sich die Endocarditis septica auf alten Klappenveränderungen entwickelt, wird es oft schwer sein, zu entscheiden, was von den am Herzen nachweisbaren Veränderungen auf Rechnung des alten vorhandenen Klappenfehlers und was auf das Konto der frischen Auflagerungen zu setzen ist. Hier müssen dann vor allem noch Puls, Temperatur und Begleiterscheinungen zur Diagnose herangezogen werden.

Der Puls ist in der Regel erhöht und zwar meist entsprechend der Temperatur. Bei stark remittierendem oder intermittierendem Fieber mit Frösten bleibt die Pulsfrequenz im Schüttelfrost meist hinter der Temperatur zurück, während er nachher, beim Absinken der Temperatur, relativ hoch bleibt. Im Durchschnitt bewegt sich die Frequenz zwischen 120 und 140. Als Ursache der Pulsbeschleunigung nimmt man eine Reizung des Accelerans durch die erhöhte Bluttemperatur oder durch Toxine an. Späterhin, wenn der Herzmuskel gelitten hat, und der Blutdruck sinkt, kann man in der beschleunigten Pulsfrequenz auch das Bestreben des Herzens sehen, durch Vermehrung seiner Kontraktionen den erhöhten Anforderungen zu genügen (A. Meyer). Eine Bradykardie bei maligner Endokarditis erwähnen Jürgens und Maixner. Von grösster Bedeutung ist die Qualität des Pulses. Ein unregelmässiger und leicht unterdrückbarer kleiner Puls deutet auf Erkrankung des Herzmuskels hin.

Das Gefässsystem kann, abgesehen von den schon erwähnten funktionellen Störungen infolge zentraler Vasomotorenlähmung noch spezifische septische Veränderungen darbieten, vor allem die Thrombophlebitis und die septische Arteriitis, die beide entweder von der Intima aus oder durch das Übergreifen eines septischen Prozesses von der Nachbarschaft her entstehen können. Am wichtigsten ist die Thrombophlebitis, die in der Regel mit vielfachen septischen Metastasen einhergeht, weil sich häufig kleine Thrombenpartikelchen losreissen und in den Kreislauf gelangen. Weniger häufig ist die Arteriitis septica. Diese setzt sich entweder von der Endokarditis aus weiter auf die Aorta fort, oder sie entsteht durch primäre Intimainfektion. Die dadurch bedingte Thrombenbildung führt zu Embolien, durch welche wichtige Körperbezirke von der Zirkulation abgeschnitten werden können, so dass Gangränbildung oder Nekrosen zustande kommen.



Das Fieber kann die verschiedensten Typen aufweisen. Neben einer hohen Kontinua, die an die Kurve des Typhus abdominalis erinnern könnte, finden wir remittierendes Fieber und intermittierendes Fieber. Der mit tiefen Senkungen und häufiger auch mit Schüttelfrösten einhergehende intermittierende Typus galt früher als charakteristisch für die Streptokokkenkurve. Nach unserer heutigen Auffassung können wir einen für die einzelnen Sepsisformen charakteristischen Fiebertyp, der uns einen Anhalt für die Art des Erregers bieten könnte, nicht ohne weiteres aufstellen. Immerhin kann man sagen, dass die akut verlaufende Streptokokkenendokarditis meist unregelmässig intermittierende Temperaturen hat, abwechselnd mit remittierendem oder auch kontinuierlichem Fieber. Die Endocarditis lenta, die chronische Streptokokkenendokarditis, zeigt, wie wir noch genauer besprechen werden, ein leicht remittierendes Fieber in niedrigen Graden (zwischen 37 und 38°). Bei der Staphylokokkenendokarditis und der Pneumokokkenendokarditis ist der remittierende Fieberverlauf der gewöhnlichste, doch kommen auch die beiden anderen Typen zur Beobachtung. Steil intermittierende Temperaturen zeigt die akute Gonokokkenendokarditis.

Die Frage, ob das Fieberverhalten irgend einen Zusammenhang hat mit dem Verhalten der Erreger im Blut, ist nicht so deutlich zu beurteilen, wie etwa die Beziehung der Malariaplasmodien im Blut zur Temperatur des Erkrankten. Sicher ist, dass eine Einschwemmung von Sepsiserregern ins Blut in der Regel plötzlichen Fieberanstieg verursacht. Man kann das besonders deutlich beim sog. Katheterfieber sehen, wo kurz nach dem Katheterismus eine jähe Temperaturerhöhung auftritt und gleichzeitig Erreger im Blut nachgewiesen werden, die nach dem häufig schnell wieder erfolgenden Abfall der Temperatur aus dem Blute wieder verschwunden sind. Dass bei dem Zustandekommen des Fiebers nicht nur die Anwesenheit der Erreger, sondern vielmehr ihre Stoffwechselprodukte, Toxine und Endotoxine eine Rolle spielen, steht ausser Frage. Wie weit aber nun eine Vermehrung der Keime im Blut oder eine schubweise Einschwemmung vom primären Infektionsherd aus beim Zustandekommen des Fiebers beteiligt sind, ist schwer zu übersehen.

Die Schüttelfröste, die so häufig den Anstieg des Fiebers einleiten, besonders beim stark intermittierenden Fieber, galten früher als Charakteristikum des pyämischen Fiebers, d. h. also der mit multiplen Abszessen und Metastasen einhergehenden Sepsisform. Dem ist aber entgegenzuhalten, dass wir Schüttelfröste nicht selten auch bei Endocarditis septica ohne Eiterungen sehen, und dass andererseits keineswegs alle mit eitrigen Metastasen verlaufenden Fälle Schüttelfröste zeigen. Die Schüttelfröste können sich täglich wiederholen und in unregelmässigen, seltener in regelmässigen Intervallen (z. B. Tertiana-Typus) wiederkehren, ja sogar zweimaliges Auftreten von Schüttelfrösten innerhalb von 24 Stunden ist beobachtet worden. Diese Duplikation des Schüttelfrostes kann sich eine Reihe von Wochen ununterbrochen wiederholen (Maixner, Ormerod und Bristowe). Im Anschluss an die Schüttelfröste pflegen profuse Schweisse aufzutreten, die den Kranken sehr schwächen.

Jähe Senkungen der Temperatur treten bisweilen als Zeichen des Kollapses, der Herzschwäche auf. Es kann vorkommen, dass kurz vor dem Tode 1—2 Tage normale oder subnormale Temperatur herrscht, die freilich nur als ein Zeichen des Erlahmens der Abwehrkräfte des Körpers aufzufassen ist. Man wird sich durch die normale Temperatur an sich nicht täuschen lassen, wenn man die anderen Symptome, namentlich den flackernden frequenten und weichen Puls, mit in Betracht zieht. Die Kreuzung der Kurven, Herabsinken der Fieberkurve bei aufsteigender Pulskurve, das sog. „Totenkreuz" gilt als ein Signum mali ominis.

Von besonderer Häufigkeit sind bei der septischen Endokarditis embolische Prozesse in den verschiedensten Verzweigungen des Gefässsystems. Besonders gefürchtet sind die Gehirnembolien, die zu den Erscheinungen einer Apoplexie führen und häufig den Tod verursachen. Auf embolischem Wege entstandene Hirnabszesse (z. B. bei der Pneumokokken-Endokarditis) sind relativ selten. Häufiger sehen wir Embolien in die grösseren arteriellen Gefässe, z. B. in den Extremitäten, die dann Verschwinden des Pulses der entsprechenden Arterien, livide Verfärbung, Auskühlung und schliesslich Gangrän nach sich ziehen. Maixner teilt zwei solcher Fälle von maligner Endokarditis mit, bei denen die Radial- bzw. Tibialarterien embolisch verstopft waren. Ein seltenes und eigenartiges Krankheitsbild verursacht die Embolie der Mesenterialarterien. Heftige, plötzlich auftretende und paroxysmal sich steigernde Bauchschmerzen, Aufstossen, Erbrechen und hartnäckige Diarrhöen mit blutig gefärbten, stinkenden Stühlen sind nach Huchard die hervorstechendsten Symptome. Ist ein grosser Gefässast verstopft, so ist eine ausgedehnte Darmnekrose die Folge. A. Fraentzel sah eine tödliche Darmblutung nach einer Embolie der Arteria mesaraica. In neuerer Zeit hat Maixner einen ähnlichen Fall beschrieben.

Sehr häufig sind bei der septischen Endokarditis auch embolische Prozesse in den Lungen. Je nach Beschaffenheit und Grösse und je nach der Virulenz des Erregers können die in die Lungen verschleppten Gewebspartikelchen, die sich von den Klappenvegetationen losreissen, verschieden schwere Prozesse auslösen. Bald kommt es nur zu blanden Infarkten, wie z. B. stets bei den durch Streptococcus viridans erzeugten Endokarditisformen, bald zur Vereiterung der Lungeninfarkte und damit zu Lungenabszessen oder sogar zu Lungengangrän.

In engem Zusammenhang mit den genannten Lungenerkrankungen stehen solche der Pleura. Lungeninfarkte oder -abszesse, die peripher gelegen sind, führen gewöhnlich zu einer Pleuritis, die entweder nur trocken sein kann oder serös oder eitrig oder hämorrhagisch wird. Zu primärer Pleuritis kann es durch subendotheliale Bakterienembolien kommen. Eine andere Art der Entstehung ist die Fortpflanzung von einer Peritonitis her oder von einem subphrenischen Abszesse aus.

Die allerverschiedensten Organe können auf embolischem Wege erkranken. An den Ohren kann es durch embolische Verstopfung der Arteria basilaris zu plötzlich auftretender Taubheit kommen (Friedreich). An den Augen kann sich durch verschleppte septische Thromben in die Netzhautkapillaren die gefürchtete metastatische Ophthalmie entwickeln und zur Vereiterung des gesamten Auges führen.

Auf der Haut entstehen durch Bakterienembolien pustulöse Exantheme oder bläulichrote Knoten von Linsen- bis Pfennigstückgrösse; auch bläschenartige hämorrhagische Eruptionen, die sich bei der Staphylokokkenendokarditis gelegentlich finden, sind hämatogenen Ursprungs. Dagegen kann ich — im Gegensatz zu Maixner — den vielfachen Hautblutungen, die bald in Form kleiner, stecknadelkopfgrosser Punkte, bald in Gestalt linsenförmiger Flecke oder grosser flächenhafter Hämorrhagien auftreten, keinen embolischen Ursprung zusprechen. Diese Blutungen sind vielmehr meines Erachtens als Gefässwandschädigungen aufzufassen, die durch toxische Einflüsse entstanden sind und einen leichteren Austritt des Blutes gestatten.

Auf embolischem Wege entstehen ferner sehr häufig im Laufe der Endocarditis septica Infarkte und Abszesse der Milz und der Nieren und verursachen plötzlich auftretende Schmerzen. Die Milz ist übrigens bei der septischen Endokarditis oft schon infolge der starken Schwellung und Kapselspannung druckempfindlich. Entsteht durch das Auftreten eines Infarktes eine Perisplenitis, so kann man mitunter ein deutliches Reiben über der Milzgegend auskultieren. Niereninfarkte kündigen sich durch plötzlich auftretendes Bluthamen und Schmerzen in der Nierengegend an. Dass auch die Nephritis haemorrhagica, die besonders bei der chronisch verlaufenden septischen Endokarditis sehr häufig auftritt, eine Folge embolischer Vorgänge in den Glomerulis ist, hat Löhlein gezeigt. Multiple, auf hämatogenem Wege entstandene Nierenabszesse finden sich besonders häufig bei der Staphylokokken- und Streptokokken-Endokarditis.

Andere durch Embolie entstandene Störungen, wie Abszesse im Herzfleisch, in der Leber, im Darm, entziehen sich meist der klinischen Feststellung.

Für die Diagnose wichtige Begleiterscheinungen der septischen Endokarditis finden sich vor allem am Auge, auf der Haut und an den Gelenken. Am Auge sind besonders die Netzhautblutungen von Bedeutung, die in einem Drittel der Fälle auftreten. Sie zeigen sich in Gestalt roter Flecke, die von der verschiedensten Form und Grösse sein können, teils kleinste Stippchen, teils von Linsengrösse, und die bisweilen im Zentrum einen weissen Fleck, ein Zeichen lokaler Zellnekrose aufweisen. Sie bedeuten nicht unbedingt eine schlechte Prognose. Ausserdem findet man bisweilen noch weisse miliare Flecke auf der Netzhaut, die sog. Rothschen Flecke, die in den verschiedensten Teilen der Netzhaut, vornehmlich aber in der nächsten Umgebung der Papille sitzen und teils auf degenerative Prozesse, teils auf embolische Vorgänge bezogen werden. Auf der Haut finden sich ausser den schon erwähnten häufigen Blutungen der verschiedensten Ausdehnung und den embolisch entstandenen Pustel- und Blasenbildungen, wie sie namentlich bei der Staphylokokken-Endokarditis auftreten, mitunter auch Erytheme, die in der verschiedensten Gestalt erscheinen können. Nicht selten ist das scharlachähnliche Erythem, das durch seine Flüchtigkeit und durch sein regelloses, nicht an die Prädilektionsstellen des Scharlachexanthems gebundenes Auftreten als septisch erkannt wird. Auch masernähnliche Erytheme kommen vor, namentlich bei der Staphylokokken-Endokarditis. Weiterhin werden urtikariaähnliche Erytheme

beobachtet, ganz ähnlich denjenigen, welche uns als Serumexantheme nach Einspritzung artfremden Serums bekannt sind; auch roseolaähnliche Fleckchen kommen vor.

Gelenkerscheinungen sind relativ häufig bei der septischen Endokarditis. In einem Teile der Fälle kommt es zu vagabundierenden Gelenkschmerzen, die bald das eine, bald das andere Gelenk befallen, oft nur einige Stunden anhalten und nicht mit Exsudatbildung einhergehen. Besonders bei der Endocarditis lenta habe ich diese Formen öfter beobachtet. Da zu derselben Zeit meist nur ein Gelenk befallen ist, so spricht Maixner von wandernden Monarthritiden. Manchmal kommt es bei solchen Arthralgien zu einem periartikulären Ödem, das aber sehr flüchtig ist und bald wieder verschwinden kann. Ferner beobachtet man seröse und eitrige Entzündungen; die serösen Ergüsse können vorübergehend Verwechslungen mit dem akuten Gelenkrheumatismus veranlassen. Die eitrigen, auf metastatischem Wege entstandenen Gelenkentzündungen finden sich besonders bei der Staphylokokken- und Streptokokken-Endokarditis. Knie- und Schultergelenke und besonders die kleinen Fingergelenke sind gern befallen.

Sehr auffällig ist bei den meisten Kranken mit septischer Endokarditis die enorme Blässe der Haut, die sich sehr schnell einzustellen pflegt und eine Folge der schweren Blutveränderungen ist. Wir finden im Blute eine beträchtliche Abnahme der roten Blutkörperchen, im Mittel auf 3 Millionen, und Herabsetzung des Hämoglobingehaltes zuweilen bis unter 30%. Ausserdem findet sich eine beträchtliche Herabsetzung der Konzentration des Blutes. Grawitz fand in den schwersten Fällen statt der normalen 10,5% Trockenrückstand nur 6,25%; der Eiweissverlust des Blutserums geht parallel mit der Schwere der Erkrankung. Eine differentialdiagnostisch, z. B. im Gegensatz zum Typhus, wichtige Veränderung ist die in den meisten Fällen vorhandene beträchtliche Vermehrung der Leukozyten, die Hyperleukozytose; Zahlenwerte von 8000—20000 sind nichts Ungewöhnliches.

Nicht selten ist auch eine ikterische Verfärbung der Haut und der Schleimhäute. Man erklärte sich diesen septischen Ikterus bisher meist als hämatogen entstanden und sah die Hauptursache in dem starken Zerfall von roten Blutkörperchen. Nachdem nun aber gezeigt wurde, dass dabei im Harn Gallensäure sich findet (als sicheres Zeichen der hepatogenen Natur des Ikterus), und nachdem weiter gezeigt wurde, dass bei entleberten Vögeln Ikterus überhaupt nicht zu erzeugen ist, kann an der hepatogenen Entstehung des Ikterus kein Zweifel mehr herrschen. Wahrscheinlich ist die Ursache eine Störung in der Funktion der Leberzellen derart, dass die Galle in den Gallengängen nicht mehr zurückgehalten wird, sondern in die Lymphgefässe übertritt. Unterstützende Momente mögen darin erblickt werden, dass die Schwellung der Leberzellen zu leichten Stauungszuständen führt und die Galle durch den Zerfall vieler roter Blutkörperchen reicher an Farbstoff ist.

Am Zentralnervensystem finden sich ausser den schon erwähnten embolischen Prozessen in manchen Fällen eitrige Entzündungen der weichen Hirnhaut. Auffallend oft, man kann sagen, fast konstant kombiniert sich die Pneumokokken-Endokarditis mit der eitrigen Meningitis. Im übrigen können die nervösen Störungen, die auf eine Beteiligung



des Gehirns hinweisen, wie Benommenheit, Kopfschmerzen, Erregungszustände, Krämpfe, auch rein als Ausdruck der Toxinvergiftung auftreten, ohne dass man besonders anatomische Veränderungen nachweisen kann. Hierher gehört auch jener Symptomenkomplex, der als Meningismus bezeichnet wird, und der in durchaus meningitisähnlichen Erscheinungen besteht, ohne dass sich meningitische Veränderungen bei der Autopsie finden.

Das Sensorium ist bei den akut entstandenen und in wenig Tagen zum Exitus kommenden Fällen fast stets benommen. Bei etwas protrahierter verlaufenden Fällen, so z. B. bei denen mit intermittierendem Fieberverlauf und vor allem bei der Endocarditis lenta ist das Sensorium meist ganz frei, ja, es besteht sogar Euphorie; nur gegen das Ende hin stellen sich Apathie und Benommenheit ein. Es gibt aber auch Fälle, die eine längere Krankheitsdauer hindurch stets einen typhusähnlichen Zustand ihres Sensoriums, Apathie, Stupor, Somnolenz und stille Delirien zeigen.

Im folgenden sollen nun kurz diejenigen Besonderheiten erwähnt werden, die der verschiedenen Ätiologie der septischen Endokarditis entspringen. Namentlich Ausgangspunkt und Art der Metastasen sind je nach dem Erreger verschieden.

Bei der Entstehung der Staphylokokken-Endokarditis spielen entsprechend dem Vorkommen der Staphylokokken auf der normalen äusseren Haut namentlich Hautaffektionen, Furunkel, Panaritien und Verletzungen eine Rolle. In zweiter Linie kommen als Ausgangspunkt die Schleimhäute, und zwar besonders die Schleimhaut der Harnwege in Betracht. Neben Cystitis und Pyelitis können die verschiedensten therapeutischen Manipulationen, Bougieren, Katheterismus und Dilatationen zur Entstehung der Staphylokokkensepsis und Endokarditis Veranlassung geben. Wir wissen durch die Forschungen der letzten Jahre, dass das sog. Katheterfieber, das nach solchen äusseren Eingriffen auftritt, durch das Übertreten von Bakterien in die Blutbahn, und zwar meistens durch Staphylokokken entsteht. Während es sich dabei meist um 1—2 Tage anhaltende Fieberbewegungen handelt, kommt es in anderen Fällen zur allgemeinen Sepsis und zur septischen Endokarditis. Unter sieben zur Sektion gekommenen Fällen von Katheterfieber fand sich fünfmal eine septische Endokarditis. Neben dem Staphylococcus aureus findet sich dabei auffallend häufig der Staphylococcus albus als Erreger im Blut. Genaueres darüber siehe bei Jochmann: „Zur Kenntnis der von den Harnwegen ausgehenden Sepsisformen". (Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1906. Bd. 87.) Ausser der Schleimhaut der Harnwege kommen als Ausgangspunkt noch Anginen und infizierte Geburtswunden in Betracht.

Eines der hervorstechendsten Charakteristika der Staphylokokken-Endokarditis ist die Bildung vielfacher eitriger Metastasen. So ist eine häufige Komplikation das Auftreten eines Lungenabszesses mit Dyspnoe, Schmerzen auf der Brust, Husten, Dämpfungserscheinungen und feuchten Rasselgeräuschen. Auch eitrige Perikarditis ist nicht selten. Besonders häufig aber sehen wir Symptome, die an einen schweren Gelenkrheumatismus erinnern. Meist sind mehrere Gelenke befallen. Es stellen sich lebhafte Gelenkschmerzen, Schwellung und Rötung



der Gelenkgegend ein. In dem durch Punktion gewonnenen trüben Gelenkinhalt findet sich staphylokokkenhaltiger Eiter. Sehr gewöhnliche Begleiterscheinungen sind auch multiple kleine Abszesse in den Nieren, die sich klinisch in der Regel nur durch den Nachweis von Staphylokokken im Urin diagnostizieren lassen. Noch bunter wird das Bild der Staphylokokken-Endokarditis durch die mannigfachen Hauterscheinungen. Neben Erythemen und Hautblutungen sind es besonders pustulöse Ausschläge und Abszesse, die oft beobachtet werden, und die wohl auf embolischem Wege entstanden zu denken sind. Manchmal wird das klinische Bild noch variiert durch das Auftreten zahlreicher Muskelabszesse, die mit neuralgiformen und rheumatischen Beschwerden einhergehen. Das Fieber bei der septischen Staphylokokken-Endokarditis ist in der Regel hoch und zeigt die Form einer Kontinua, oder es ist schwach remittierend; Schüttelfröste sind trotz der vielen eitrigen Metastasen relativ selten. Die Prognose ist fast stets infaust.

Interessante Beobachtungen über Staphylokokken-Endokarditis nach Verletzungen der Harnwege finden sich bei Lenhartz („Septische Erkrankungen"), bei Jochmann („Septische Erkrankungen") und bei Bertelsmann und Mau. Von den Tonsillen ausgehende Fälle von Streptokokken-Endokarditis, darunter einen mit Meningitis, habe ich in meinen „septischen Erkrankungen" beschrieben; dort finden sich auch einige Fälle von Staphylokokken-Endokarditis bei Puerperalsepsis. Auch bei Otten sind einschlägige Beobachtungen beschrieben.

Die Pneumokokken-Endokarditis schliesst sich am häufigsten an eine kruppöse Pneumonie an. Daneben kommen als Ausgangspunkte noch Angina, Otitis media und Cholecystitis in Betracht. Schon in der vorbakteriologischen Zeit war der Zusammenhang zwischen Pneumonie und Endokarditis aufgefallen. Hasler, Traube und Neuber teilten vereinzelte Fälle mit. Aber erst Netter und Weichselbaum zeigten durch bakteriologische Untersuchungen der Vegetationen auf den Herzklappen, dass die Ursache dieser Komplikation der Diplococcus lanceolatus sei. Durch die bakteriologischen Blutuntersuchungen sind wir instand gesetzt, schon zugleich mit der Diagnose Endokarditis auch ihre spezifische Ursache durch den Nachweis der Pneumokokken im Blut am Lebenden zu erbringen. Ich habe fünf solcher Beobachtungen gemacht, die alle verhältnismässig gleichförmig verliefen.

Nach kritischem Abfall der kruppösen Pneumonie vergehen einige fieberfreie Tage, bis es zu erneutem Fieberanstieg kommt. Unter unregelmässig remittierendem Fieber entwickelt sich dann eine Endokarditis, die sich meist durch ein plötzlich auftretendes, je nach der Lokalisation verschiedenes endokardiales Geräusch anzeigt. Mitunter entwickelt sich die Endokarditis auch schon vor dem Ablauf der Pneumonie; meist aber liegen einige fieberfreie Tage dazwischen. Der Sitz der postpneumonischen Endokarditis ist sehr verschieden; regellos ist bald die eine, bald die andere Klappe befallen. Ich sah in den fünf Fällen, die ich beobachtete, dreimal die Aorta, einmal die Tricuspidalis und einmal die Mitralis befallen. Nicht selten stellen alte Klappenveränderungen, die von überstandenem Gelenkrheumatismus herrühren, eine Disposition für die Ansiedlung dieser frischen endokarditischen Auf-



lagerungen dar. Für die Wahrscheinlichkeit einer solchen lokalen Disposition zur Erkrankung an Endokarditis spricht schon die Tatsache, dass die Endokarditis nach Pneumonie relativ selten ist, obgleich die Pneumokokken-Bakteriämie, das Übertreten der Pneumokokken ins kreisende Blut, zu den gewöhnlichen Begleitsymptomen der Pneumonie gehört. Die Endokarditis nach Lungenentzündung tritt nach A. Fraenkel in etwa 0,7% der Fälle auf. Wir wissen aber durch systematische bakteriologische Blutuntersuchungen von Pneumonikern, dass in ca. 70% der Fälle die spezifischen Erreger im Blute kreisen.

Der Verlauf der Pneumokokken-Endokarditis ist stets ein stürmischer und führt in wenigen Tagen zum Tode. Das Fieber zeigt dabei meist einen intermittierenden Typus; Schwankungen von 2—3° sind nichts Seltenes. Das Sensorium ist fast stets benommen, grosse Unruhe und Delirien sind häufig. Eine Besonderheit ist die auffällig oft beobachtete Komplikation mit einer eitrigen Meningitis; ich sah sie dreimal unter fünf Fällen; unter 18 Fällen aus der Literatur wurde sie 10 mal konstatiert. Der Verlauf dieser Meningitis ist in seinen klinischen Symptomen recht wechselnd, je nach der Lokalisation der Entzündung. Während bei manchen Fällen Nackenstarre, Kernigsches Symptom und Störungen des Sensoriums die Diagnose sehr leicht machen, gibt es auch Fälle, wo die spezifisch meningitischen Symptome nur undeutlich ausgeprägt sind. Mitunter zeigen anfallsweise auftretende klonische Zuckungen und Benommenheit, dass eine schwere Störung des Zentralnervensystems vorliegt. Auch deuten zuweilen Paresen einzelner Hirnnerven, z. B. des Fazialis, des Okulomotorius, des Abduzens, auf das Vorhandensein einer komplizierenden Meningitis hin. Die Lumbalpunktion muss dann die Diagnose sichern. Auch gibt der Augenspiegelbefund durch die Feststellung einer Neuroretinitis zuweilen wertvolle diagnostische Aufschlüsse. Eine gewöhnliche Begleiterscheinung der Pneumokokken-Endokarditis sind ferner Gelenkaffektionen. Wir sehen einmal seröse Ergüsse, die sich in einer mässigen Schwellung des erkrankten Gelenkes äussern, und zweitens Gelenkvereiterungen. Beide Affektionen werden durch den Pneumokokkus hervorgerufen, den man bisweilen im Gelenkexsudat nachweisen kann. Über einen interessanten Fall von Pneumokokken-Endokarditis mit entzündlicher Zerstörung des Hisschen Bündels berichten Fiessinger und Roudowska.

Bei der infausten Prognose der Pneumokokken-Endokarditis dürfte auch eine spezifische Behandlung wenig Erfolg versprechen. Immerhin ist der Versuch mit intravenöser und, bei gleichzeitiger Meningitis, auch mit intralumbaler Injektion des Römerschen oder Neufeldschen Serums gerechtfertigt. Die zweifelhaften Resultate, die bisher mit spezifischem Serum bei Pneumokokkenerkrankungen erzielt wurden, hängen hauptsächlich damit zusammen, dass es ausserordentlich schwer oder vielleicht gar nicht möglich ist, ein Serum herzustellen, das gegen alle Pneumokokkenstämme wirksam ist. Die einzelnen Stämme differieren so erheblich voneinander, dass ein Serum, welches durch Immunisierung von Tieren mit einem Pneumokokkenstamm gewonnen wurde, zwar gegen den homologen Stamm wirksam ist, dagegen oft gänzlich unwirksam gegen andere Stämme.

Über einen ohne Erfolg mit Römerschem Serum behandelten Fall von Pneumokokken-Endokarditis berichtet Ridder.

Weit häufiger als die Pneumokokken-Endokarditis ist die Gonokokken-Endokarditis von Gelenkerkrankungen begleitet. Dass rheumatische Erkrankungen und Endokarditis im Zusammenhange mit der Gonorrhöe auftreten können, war schon seit langem bekannt. Im Jahre 1893 gelang es v. Leyden, im Schnitt in den endokarditischen Effloreszenzen Mikroorganismen zu finden, die morphologisch und tinktoriell den Gonokokken glichen; Züchtungsversuche misslangen jedoch. Lenhartz gelang es, den Erreger aus den endokarditischen Auflagen zu züchten und den Beweis der Spezifität dadurch zu erbringen, dass er die Kokken auf die Harnröhre eines Kranken übertrug und eine Gonorrhöe erzeugte. In der Folgezeit wurden die Kokken wiederholt auch aus lebendem Blute isoliert, so von Taier und Lazear, Reye, Prochaska u. a. Das Bild einer septischen Gonokokken-Endokarditis entwickelt sich etwa in folgender Weise:

Das erste ist gewöhnlich das Auftreten von Gelenkerscheinungen; entweder gleichzeitig oder kurz nach dem Ausbruche einer Gonorrhöe erkrankt der Patient an heftigen Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken. Meist ist nur ein grosses Gelenk, das Kniegelenk oder das Ellenbogengelenk ergriffen, so dass die Monarthritis gewissermassen als pathognomonisch für den Tripperrheumatismus anzusehen ist. Die Gelenkerscheinungen können verschiedener Art sein; es kommen seröse und eitrige Ergüsse zur Beobachtung. Meist ist dabei auch das periartikuläre Gewebe stark geschwollen, so dass die ganze Umgebung des entzündeten Gelenkes lebhaft gerötet und schmerzhaft ist; aber auch Fälle mit lebhaften Gelenkschmerzen ohne Ergüsse werden gesehen. Nachdem die Gelenkschmerzen unter unregelmässig remittierendem hohen Fieber einige Tage bestanden haben, setzt die Endokarditis ein, die nun meist mit stark intermittierendem Fieber einhergeht und durch die charakteristischen endokarditischen Geräusche kenntlich wird. In der Regel ist die Endokarditis nicht die einzige Beteiligung des Herzens; auch Perikarditis und Myokarditis konnte ich gleichzeitig mit Endokarditis in einem Falle beobachten, der Gonokokken im Blute beherbergte. Ausser den gewöhnlichen Symptomen der Sepsis, wie Haut- und Netzhautbildungen, Milzschwellung und Albuminurie sind gelegentliche Begleiterscheinungen noch Epididymitis, Tendovaginitis und Pleuritis. Die Prognose der Gonokokken-Endokarditis ist zwar ernst, aber nicht absolut infaust. Es sind mehrere Fälle beschrieben worden, die in Heilung ausgingen. Lenhartz teilte einen solchen Fall mit; auch bei den drei von mir gesehenen Fällen heilte einer.

Für die Behandlung kommt ein polyvalentes Gonokokkenvakzin in Betracht. Man gibt z. B. 2—4 Injektionen von Arthigon innerhalb von acht Tagen in steigenden Dosen (0,2, 0,5, 0,5, 1,0).

Sehr begeistert ist Gennerich von der intravenösen Kollargoltherapie bei solchen gonorrhoischen Allgemeinerkrankungen. Die Auflösung des Argentum colloidale muss nach dem Grundsatz der Salvarsanbehandlung stets in frisch destilliertem Wasser vorgenommen werden, um Fieberreaktionen zu vermeiden. Er injiziert täglich einmal 6 ccm der 1%igen Kollargollösung in die gestaute Armvene.



Ein Patient bekam nach fünftägiger Tripperbehandlung plötzlich Fieberanstieg, Kopfschmerzen und Schweissausbruch, und am Herzen fand sich bei normaler Dämpfungsfigur ein ausgesprochen systolisches Geräusch über Spitze und Basis. Nach drei Wochen wurde er als geheilt mit einer Mitralinsuffizienz entlassen. Gennerich schreibt diesen Erfolg der Kollargolbehandlung zu.

Am häufigsten wird die septische Endokarditis von Streptokokken hervorgerufen. Als Ausgangspunkt einer Streptokokken-Endokarditis sind in erster Linie Erkrankungen der Schleimhäute, und zwar hauptsächlich des Rachens, des Urogenitalapparates und des Ohres zu nennen. Anginen, Geburten, mechanische Beschädigungen der Harnröhre durch Katheterismus, Mittelohreiterungen kommen in Frage. In zweiter Linie sind Affektionen der äusseren Haut, wie Verletzungen, Erysipel u. dgl. als Ursache anzuschuldigen. Von den verschiedenen Streptokokkenarten, die zur Endokarditis führen können, hebe ich als die wichtigsten folgende beiden hervor:

1. Den Streptococcus pyogenes, den gewöhnlichen Streptokokkus, der sich durch die Fähigkeit zur Hämolyse von den anderen Arten unterscheidet und auf Blutagarplatten in Form wetzsteinähnlicher Kolonien wächst, in deren Umgebung sich durch Hämolyse ein kreisrunder heller Hof bildet; man findet ihn gewöhnlich bei akut verlaufenden Endokarditisformen, seltener bei chronischem Verlauf.
2. Den Streptococcus viridans (Schottmüller), der auf Blutagarplatten durch seine grüne Farbstoffbildung ausgezeichnet ist, aber keine Hämolyse bildet; er wächst in Gestalt feiner, grünlich schimmernder Kolonien und spielt bei der chronischen, als Endocarditis lenta bezeichneten Form die Hauptrolle.

Die akute Form beginnt in der Regel plötzlich mit Schüttelfrost und hohem Fieber und zeigt die oben skizzierten Erscheinungen. Im Gegensatz zur Staphylokokken-Endokarditis kommt es bei der Streptokokken-Endokarditis zu relativ wenigen eitrigen Metastasen. Während z. B. bei der Staphylokokken-Endokarditis in über 90% der Fälle eitrige Metastasen auftreten, kommen sie bei der Streptokokken-Endokarditis nur in etwa 23% der Fälle vor. Es handelt sich dabei meist um Gelenkeiterungen und Lungenabszesse.

Auf die schleichend verlaufenden, durch den Streptococcus viridans verursachte Streptokokken-Endokarditis, die sich in verschiedenster Hinsicht völlig von dem akuten Verlauf unterscheidet, soll im folgenden bei der Besprechung chronischer septischer Endokarditiden ausführlicher eingegangen werden.

Die akute Form der Streptokokken-Endokarditis wird fast stets durch den hämolytischen Streptokokkus hervorgerufen. Dass aber auch der Streptococcus viridans, wenn auch selten, zu akut verlaufenden Endokarditisformen führen kann, steht fest. Steinert beschreibt solche Fälle; auch Lorey machte derartige Beobachtungen.

Ein 26jähriger Patient erkrankte an flüchtigen Schmerzen in verschiedenen Gelenken und 14 Tage später an Schüttelfrösten, die sich dann täglich wiederholten. Es fand sich ein systolisches Geräusch an der Herzspitze. Unter stark remittierendem Fieber, mehrmalig



täglich sich wiederholenden Schüttelfrösten und zunehmender Anämie verschlechterte sich das Bild. Milz- und Niereninfarkte, multiple Hautblutungen traten auf und fünf Wochen nach Einsetzen des ersten Schüttelfrostes trat der Tod an Herzschwäche ein.

Über das seltene Vorkommen einer Meningokokken-Endokarditis berichten Finley und Rhea. Der Patient hatte neben seiner Endokarditis eine hämorrhagische Nephritis. Erst kurz vor dem Tode, nach fünfwöchentlicher Krankheitsdauer, traten Anzeichen einer Meningitis hinzu. Aus dem Blut und aus dem Liquor cerebrospinalis konnten Meningokokken in Reinkultur gezüchtet werden. Bei der Sektion fand sich eine verruköse Endokarditis der Mitral- und Aortenklappen, akute Leptomeningitis, Nephritis und ein Infarkt in der Milz.

Eine durch den Friedländerbazillus erzeugte Endocarditis septica, die durch Elektrargolbehandlung in Heilung ausging, beschreibt Gali.

Chronische Endocarditis septica.

Dass auch Fälle von septischer Endokarditis mit ausgesprochen chronischem Verlauf vorkommen, die sich über viele Monate hinziehen, war schon in der vorbakteriologischen Zeit bekannt. O. Fraentzel beschrieb schon vor 30 Jahren Fälle von Endocarditis maligna mit subakutem Verlauf, bei denen „erratische" Fröste auftraten, und die Untersuchung des Herzens gar keine Besonderheiten ergibt oder vielleicht erst kurz vor dem Tode dieses oder jenes schwache Geräusch erkennen lässt.

Heute wissen wir, dass chronisch verlaufende Endokarditiden durch die verschiedensten Erreger bedingt sein können. Streptokokken, Staphylokokken und Gonokokken kommen als auslösende Ursache in Betracht. Am häufigsten sind es die Streptokokken, die zu protrahiert verlaufender septischer Endokarditis führen und unter diesen besonders der Streptococcus viridans. Protrahierte, durch den hämolytischen Streptokokkus bedingte, über 5—6 Monate sich hinziehende Fälle, die mit hohem initialen Fieber einhergingen und in unregelmässigen Zwischenräumen heftige Schüttelfröste zeigten, hat Lenhartz beschrieben. Regelmässige, täglich sich wiederholende Schüttelfröste bei monatelanger Dauer sah Lenhartz bei chronischer Gonokokken-Endokarditis und ferner in einem interessanten Falle von reiner Staphylokokken-Endokarditis, die nach einer Harnröhrenquetschung entstanden war. In dem letztgenannten Falle hatten sich in der ersten Krankheitsperiode, die mindestens sechs Wochen andauerte, nur sieben Schüttelfröste gezeigt, die man als erratische im Sinne O. Fraentzels bezeichnen konnte. Haut- und Netzhautblutungen, starke Milzschwellung, zunehmende Blässe und Schwäche, rheumatische Schmerzen, ohne nachweisbare Gelenkveränderungen, parenchymatöse Nephritis mit massenhaft Zylindern, oft auch von hämorrhagischem Charakter, Neigung zu Embolien aller Art sind bei diesen chronischen Formen an der Tagesordnung. Im Gegensatz zu den akuten Formen führen die Embolien bei dieser chronischen Endokarditis nur selten zu eitrigen Metastasen. Reye beschrieb z. B. einen solchen Fall von Endokarditis, die durch den gewöhnlichen hämolytischen Streptokokkus hervorgerufen war, wo trotz



fünfmonatlicher Dauer des septischen Prozesses kein einziger metastatischer Abszess, nur einige blande Infarkte in den Lungen entstanden waren.

Das Fieber ist dabei unregelmässig remittierend oder intermittierend.

Endocarditis lenta.

Einer besonderen Besprechung bedarf das Krankheitsbild jener Formen von chronischer septischer Endokarditis, die ihres auffällig schleichenden Verlaufes wegen als Endocarditis lenta bezeichnet wurde und durch ihr auffallend geringes, leicht remittierendes Fieber, durch das Fehlen der Schüttelfröste und durch den Mangel an eitrigen Metastasen ausgezeichnet ist. Schon lange, ehe die eigentliche Ursache dieser schleichenden Form bekannt war, hat Heubner solche Fälle beschrieben unter dem Titel „Langdauernde Fieberzustände unklaren Ursprungs". Er schilderte damals [1]) fünf derartige Fälle, bei welchen die Krankheitsdauer von 4—9 Monate betrug, zunehmende Blässe und Schwäche, unregelmäßiges Fieber, Gliederschmerzen ohne eigentlichen Gelenkrheumatismus die hervorstechendsten Symptome waren. Bei zwei Kranken fehlten alle Fröste, bei einem trat bei vier Monate langer Krankheit nur einmal Schüttelfrost ein. Bei drei Kranken bestand von Anfang an ein Herzgeräusch, bei zwei Fällen trat es erst in den letzten Lebenswochen auf. Niereninfarkte, die zu Schmerzen in der Nierengegend führten, kamen mehrmals zur Beobachtung. Ein Fall starb an Perforationsperitonitis nach Durchbruch eines verjauchten Milzinfarktes.

Vor allem ist hier noch Litten zu erwähnen, der mit Sicherheit solche Fälle von Endocarditis lenta wiederholt beobachtet hat — denn er beschreibt sie aufs genaueste mit allen ihren charakteristischen Symptomen — der jedoch seine Befunde nicht richtig gedeutet hat. Er beschreibt Fälle, wo typischer Gelenkrheumatismus in einen septischen Zustand überging und unter den Symptomen einer akuten Endokarditis zum Exitus führte. Er fand dabei feine Streptokokken auf den Herzklappen; das anatomische Bild der Endokarditis ist dabei wesentlich anders wie bei der rheumatischen Endokarditis. Weit vorgeschrittene Zerstörungen, Zerreissungen von Sehnenfäden, Klappenperforationen wurden festgestellt. Trotzdem hielt Litten diese ulzeröse Endokarditis nicht für septisch, sondern für eine besonders schwere Form des Gelenkrheumatismus und bezeichnete sie als Endocarditis maligna rheumatica. Charakteristisch für diese maligne Endokarditis ist nach Litten das Fehlen der Vereiterung der Metastasen und der Gelenke; auch die auftretenden Infarkte sind bland und vereitern nicht.

Zweifellos handelt es sich hier um Fälle von Gelenkrheumatismus mit Endokarditis, bei denen eine Sekundärinfektion mit Streptococcus viridans hinzukam und zu frischer septischer Endokarditis führte. Genau dasselbe gilt für die Beobachtungen von Bartel, der vier Beobachtungen von rheumatischer Endokarditis mit positivem Streptokokkenbefund beschreibt. Auch dieses sind zweifellos Fälle von septischer Endocarditis lenta gewesen.

[1]) Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 64.



Als Ursache dieser eigenartigen Form von septischer Endokarditis haben Lenhartz und Schottmüller den Streptococcus viridans nachgewiesen. Nachdem Lenhartz in seinen „Septischen Erkrankungen“ eine ganze Anzahl solcher Fälle genau beschrieben hatte, hat Schottmüller das eigenartige Krankheitsbild auf Grund weiterer ausgedehnter Erfahrungen als Endocarditis lenta bezeichnet. Ich habe im Jahre 1904 einen solchen Fall publiziert und in meiner Bearbeitung der septischen Erkrankungen fünf Beobachtungen mitgeteilt. In den letzten Jahren habe ich ganz unerwartet oft Gelegenheit gehabt, solche Fälle zu beobachten und zu behandeln. Nach Schottmüller ist die durch den Viridans verursachte Endocarditis lenta die häufigste unter den septischen Endokarditiden, dagegen konnte Steinert an dem Material der Leipziger Klinik 1903—1909 neben 15 durch den Streptococcus viridans bzw. den Streptococcus non haemolyticus hervorgerufenen Fällen 25 septische Endokarditiden zusammenstellen, die durch den Streptococcus haemolyticus oder vulgaris erzeugt waren. Ich habe unter 34 Fällen von septischer Endokarditis 13 Viridansfälle gesehen.

Neuerdings haben einzelne Autoren darauf aufmerksam gemacht, dass auch andere Bakterien in seltenen Fällen eine septische Endokarditis erzeugen können, die nach ihrem klinischen Bilde in den Rahmen der Endocarditis lenta passt. So betonte Major, der in 15 Fällen von Endocarditis lenta Streptococcus viridans züchtete, dass auch der Influenzabazillus und der Streptococcus pyogenes ähnlich verlaufende Endokarditisformen verursachen kann.

Kämmerer und Wegner beschrieben einen Fall von septischer Endokarditis, der einen monatelangen schleichenden Verlauf zeigte und durch einen gramnegativen als Micrococcus flavus bezeichneten Erreger verursacht wurde, der wiederholt aus dem Blute gezüchtet wurde. Und Lamb und Paton fanden bei einem Fall von subakuter Endokarditis im Blute sowohl intra vitam als post mortem konstant eine Spirille, die sich in der Leber und in den endokardialen Wucherungen nachweisen liess.

Die Eigentümlichkeiten des Krankheitsbildes der Endocarditis lenta sind etwa folgende: In der Anamnese des Kranken findet sich fast stets ein Gelenkrheumatismus. Diese Beobachtung, die auch ich mit einer Ausnahme in allen von mir gesehenen Fällen feststellen konnte, hängt nach der Anschauung der meisten Autoren so zusammen, dass im Anschluss an die frühere Polyarthritis sich ein Herzklappenfehler ausgebildet hat, der nun seinerseits eine Prädilektionsstelle für die Ansiedlung der Sepsiserreger ist und das Zustandekommen neuer endokarditischer Auflagerungen begünstigt. Meist sind die Kranken darüber orientiert, dass sie von dem Gelenkrheumatismus einen Herzfehler zurückbehalten haben, jedoch geben fast alle an, dass sie bisher dadurch nur geringe Beeinträchtigung ihrer Arbeits- und Genussfähigkeit erlitten haben. Ob auch arteriosklerotische Veränderungen am Herzen Prädilektionsstellen abgeben können, muss dahingestellt bleiben, ist aber sehr wahrscheinlich. In einem Falle von Hemsted entwickelte sich die Endokarditis auf der Basis einer kongentialen Missbildung des Herzens. Interessant ist die Beobachtung, dass in Fällen, wo die Klappen

nicht durch frühere Krankheitsprozesse für die Ansiedlung der Sepsiserreger disponiert, also frei von Auflagerungen sind, trotz Überschwemmung des Blutes mit Streptococcus viridans eine Endokarditis ausbleibt. So sah Schottmüller eine Patientin, die wegen unvollkommenen Abortes mit hohem Fieber zur Aufnahme kam und sowohl im Zervix wie auch im Blute Streptococcus viridans beherbergte, aber nach vorgenommener Ausräumung alsbald fieberfrei wurde und gesund blieb. Auch Lorey hat solche Fälle beschrieben.

Der Krankheitsbeginn ist ausgesprochen schleichend. Die Patienten klagen über Kopfschmerzen, leichtes Schwindelgefühl, Gliederreissen und Gelenkschmerzen, die bald dieses, bald jenes Gelenk befallen, sehr flüchtig sind und selten erheblichere Grade erreichen; über den genaueren Termin des Beginns dieser Erscheinungen pflegen die Kranken nicht orientiert zu sein. Manchmal ist auch das Gefühl des Fröstelns und Frierens eines der ersten Symptome. Oft wird angegeben, eine Influenza sei vorangegangen, eine Diagnose, mit der ja in Laienkreisen überhaupt sehr freigebig umgegangen wird; auch im Anschluss an Angina entwickelten sich in einigen Fällen die Beschwerden. Oft aber weiss der Patient keine besondere Ursache. Er bemerkt nur eine allmählich zunehmende Mattigkeit, Blässe und Kurzluftigkeit bei der Arbeit, doch mitunter geht der Beginn des septischen Prozesses mit vollstem subjektiven Wohlbefinden einher, und einer der vielen möglichen Folgezustände des Leidens, z. B. eine Embolie, ist die erste objektive Manifestation der Krankheit. So wurde einer der Patienten von Steinert noch in vollstem Wohlsein von einer Embolie der Arteria fossae sylvii befallen. In einem anderen Falle verriet bis zum Eintritt der ausgesprochenen Herzinsuffizienz nicht das geringste Zeichen das schwere Leiden. Mitunter setzt der Prozess aber auch unter dem typischen Bilde eines akuten Gelenkrheumatismus ein, ohne dass man zunächst auf den Verdacht seiner bösartigen Natur kommen könnte. Die Eintrittspforte des Streptococcus viridans ist wahrscheinlich in den meisten Fällen die Schleimhaut der oberen Luftwege, namentlich der Tonsillen; in einem Falle von Hemsted ging ein Zahnwurzelabszess voraus. In einzelnen Fällen, namentlich dort, wo sich die Endokarditis im Anschluss an ein Puerperium oder einen Abort entwickelt, ist die Eintrittspforte das weibliche Genitale. Neben Kurzatmigkeit, Mattigkeit und Herzklopfen ist häufig auch ein trockener Husten vorhanden, der an eine beginnende Lungentuberkulose denken lässt, um so mehr als der Kranke stets auffallend blass und leidend aussieht. Das objektiv wahrnehmbare Herzgeräusch wird vom Untersucher zunächst oft auf den alten Herzfehler bezogen. Auf das Auftreten einer frischen Endokarditis können verschiedene Symptome deuten, so das Stärkerwerden der Geräusche, das Hinzutreten einer neuen Klappenveränderung, z. B. einer Aorteninsuffizienz zu einer vorhandenen Mitralinsuffizienz. Schliesslich erweckt das ganze charakteristische Ensemble der Erscheinungen, namentlich das zwischen 37 und 38,5° schwankende Fieber den Verdacht auf Endocarditis lenta. Die auffallend wachsartige, oft etwas subikterische Färbung des Kranken ist sehr charakteristisch; oft machen sie einen etwas gedunsenen Eindruck. Der Hämoglobingehalt sinkt immer mehr, ebenso die Erythrozytenzahl. Die

Anzahl der Leukozyten war in meinen Fällen meist erhöht, doch haben andere Autoren, z. B. Steinert, auch ausgesprochene Leukopenie gesehen. Mitunter besteht eine lebhafte Druckempfindlichkeit des Brustbeins.

Der Sitz der Erkrankung ist am häufigsten die Mitralis und die Aortenklappe. Die darauf hindeutenden Geräusche sind in der Regel deutlich. Es gibt aber auch Fälle, wo keine Geräusche erkennbar sind oder erst nach wochenlangem Fieber deutlich werden, und wo nur Milzschwellung, Fieber und Anämie im Verein mit etwaigen anderen septischen Erscheinungen an Endocarditis lenta denken lassen. Die sichere Diagnose wird dann durch den Nachweis der Streptokokken im Blut meist erbracht werden können. Man entnimmt 20 ccm Blut der Armvene des Kranken mit einer Luerschen Spritze, verteilt sie auf sechs Röhrchen mit flüssig gemachtem Agar und giesst dieses Gemisch auf Petrischalen aus. Fast in jedem Falle entwickeln sich dann auf den Blutagarplatten nach 2—3 Tagen die charakteristischen Kolonien in Gestalt von grünlich schimmernden feinen Punkten. Gordinier fand, dass der Nachweis des Streptococcus viridans im Blute bei Endocarditis lenta in $90^0/_0$ der Fälle positiv sei. Trotzdem darf man natürlich einen negativen Befund nicht gegen die Diagnose „Endocarditis lenta" verwerten. Ein Zusatz von Traubenzucker zum Agar bewirkt nach Otten eine schnellere Entwicklung der Keime, so dass sie schon nach 24 Stunden sichtbar werden.

Trotz des Nachweises der Streptokokken im Blute kann der Zustand des Kranken lange Zeit ein relativ günstiger sein. Ich sah Fälle, die bis zu 10 Monaten bei leidlichem Wohlbefinden waren, im Bett sich leichterer Lektüre hingaben und oft schwer vom Aufstehen abzuhalten waren, obgleich Monat für Monat die Streptokokken im Blute nachgewiesen werden konnten; auch der Appetit ist lange Zeit gut. Erst in dem späteren Verlauf stellt sich Appetitlosigkeit, manchmal auch Erbrechen ein. Der Stuhl ist unregelmässig und zuweilen durchfällig. Allmählich, nach verschieden langer Zeit, meist erst nach Monaten, kommen dann die Zeichen der zunehmenden Herzinsuffizienz. Es entwickeln sich die Erscheinungen der Myokarditis, unregelmässiger, ungleicher Puls, Stauungserscheinungen, Oppressionsgefühl, leichte Ödeme an den Knöcheln. Im Urin tritt Eiweiss auf (wenige $^0/_{00}$), und meist enthält er neben spärlichen Zylindern mehr oder weniger rote Blutkörperchen. Wenn dies in der Regel auch nicht so stark zu sein pflegt wie bei der Scharlachnephritis, so ist doch der hämorrhagische Zug im Bilde der hier auftretenden Nierenentzündung sehr charakteristisch. Zu renalen Ödemen und zur Urämie kommt es in der Regel nicht. Als Ursache dieser hämorrhagischen Nephritis hat Löhlein Bakterienembolien in die Glomeruli erkannt. Wir kommen bei der Beschreibung der anatomischen Verhältnisse noch auf diesen Befund zurück.

Was nun aber der Krankheit gegen das Ende hin ein sehr wechselvolles Aussehen verleihen kann, sind die Embolien und die Infarktbildungen in den verschiedensten Organen. Ein Charakteristikum dieser Infarkte besteht darin, dass sie niemals vereitern.



Auf der Lunge machen sich solche Infarktbildungen durch plötzlich auftretende vermehrte Kurzluftigkeit, Hustenreiz und Stiche auf der Brust bemerkbar. Objektiv kann man eventuell lokalisierte Dämpfungserscheinungen und Rasselgeräusche konstatieren; der Auswurf ist dabei zuweilen blutig. Diese embolischen Lungenerscheinungen sind nicht zu verwechseln mit bronchopneumonischen Infiltrationen, wie sie gegen Ende des Leidens nicht selten vorkommen und meist im Zusammenhang stehen mit einer oft schon von vornherein vorhandenen Bronchitis. Im Anschluss an Infarktbildung in den Lungen, die bis an die Pleura heranreicht, oder aber im Zusammenhange mit bronchopneumonischen Prozessen, mitunter auch direkt durch subendotheliale Streptokokkenembolien kann es zu pleuritischen Ergüssen kommen, die meist serös sind und sich gewöhnlich als steril erweisen. In einem Falle fanden Ralph H. Major Viridanskokken in einem solchen pleuritischen Exsudat.

Auch in der Milz, die stets stark vergrössert zu sein pflegt, und die den Rippenbogen um 1—2 Querfingerbreite überragt, macht sich die Infarktbildung durch lebhafte Schmerzen bemerkbar. Auch die mit der Infarktbildung Hand in Hand gehende Perisplenitis trägt zur Erhöhung der Schmerzen bei, über die anfallsweise geklagt wird. Der Milztumor macht sich vom Beginn der Krankheit an bemerkbar und pflegt sich oft schubweise zu vergrössern. Steinert hat die Milz infolge zahlreicher blander Infarkte bis zur Nabelhöhe und bis zur Mittellinie des Leibes sich ausdehnen gesehen. Auch in der Leber, die infolge von Stauung meist vergrössert zu sein pflegt, können sich Infarkte bilden. Grössere in den Nieren auftretende keilförmige Infarkte verursachen lebhafte Schmerzen in der Lendengegend und können ein starkes Blutharnen bewirken. In anderen Fällen bleibt eine Harnveränderung aus ,da es sich um die totale Ausschaltung eines grösseren Gebietes wie bei einer Unterbindung handelt. Ausser den erwähnten Infarkten in Lungen, Milz und Nieren kommen häufig auch im Gehirn embolische Prozesse zur Beobachtung, die zur Erweichung führen und Reizsymptome oder Ausfallserscheinungen verursachen. Zerebrale Komplikationen führen überhaupt in etwa der Hälfte der Fälle zum Tode. So verfiel einer meiner Patienten, der sich bis dahin relativ wohl gefühlt und nur über Milzschmerzen häufiger geklagt hatte, plötzlich infolge einer Hirnembolie in Bewusstlosigkeit, wurde halbseitig gelähmt und starb nach wenigen Stunden. Andere zu schweren Gehirnsymptomen führende Erkrankungen sind kleine Aneurysmen der Gehirnarterien, die durch die Ansiedlung der Streptokokken auf der Intima der Gefässe und nachfolgende Erweichung der Gefässwand zustande kommen. Platzen solche mykotischen Aneurysmen, so kann das je nach dem Sitz zu mehr oder weniger schweren Symptomen Veranlassung geben. Am häufigsten kommt es dabei durch Blutungen in die Gehirnsubstanz zu halbseitigen Lähmungen. Grössere Hämorrhagien in die Meningen führen zu meningitisähnlichen Erscheinungen, wie Nackenstarre, Benommenheit u. dgl. Über sehr bemerkenswerte Lokalisationen solcher mykotischer Aneurysmen berichtet Lorey, der in einem Falle neben mehreren Aneurysmen der Aorta descendens auch ein solches in der Arteria hepatica feststellen konnte. Dieses hatte zu einem gut hühnereigrossen, mit Blut gefüllten



Sack in der Leber geführt, der dann bei einer plötzlichen Bewegung der Patientin barst, so dass innerhalb weniger Minuten der Tod durch Verbluten in die Bauchhöhle eintrat. In zwei anderen Fällen beobachtete er embolische Aneurysmen der Arteria femoralis, die zu einer pulsierenden Geschwulst unterhalb des Leistenbandes und zur Aufhebung des Pulses an der Arteria tibialis geführt hatten. Steinert fand bei der Autopsie dreimal embolische Aneurysmen und zwar der Arteria mesenterica superior, der Arteria coronaria cordis und der Arteria cerebri posterior.

Das Fieber bewegt sich bei dieser protrahierten Streptokokken-Endokarditis fast stets in niedrigen Lagen und erhebt sich nur wenig über 38° oder schwankt leicht remittierend zwischen 38 und 39°. An manchen Tagen besteht normale Temperatur, ja, die Temperaturen können wochenlang und sogar während der ganzen Krankheitsdauer völlig normal sein. Wechseln fieberfreie Perioden mit Fieber regelmässig ab, so kann das Bild des sog. chronischen Rückfallfiebers entstehen, wie es von der Pseudoleukämie her bekannt ist (Steinert). Steil remittierende Kurven wie bei der durch den hämolytischen Streptokokkus verursachten akuten Endokarditis oder bei der Gonokokken-Endokarditis sieht man fast nie; auch Schüttelfröste fehlen bei dieser Sepsisform fast ganz. Nur gelegentlich wird über das Gefühl leichten Frierens geklagt. Das Sensorium ist in der Regel monatelang ganz frei. Die Patienten haben eine gewisse Euphorie, nehmen lebhaften Anteil an der Umgebung, lesen oder arbeiten im Bett und verlangen aufzustehen, bis allmählich die Herzschwäche zunimmt. In den letzten Lebenstagen trübt sich manchmal bei der immer weniger genügenden Herztätigkeit das Bewusstsein. Die meisten Kranken bleiben aber bis kurz vor dem Ende klar und orientiert, bis eine Embolie ihrem Leben ein Ziel setzt.

Das Bild der Sepsis wird vervollständigt durch Netzhautblutungen und durch multiple Hautblutungen, die namentlich gegen das Ende hin auftreten und schubweise erscheinen. Ein Teil dieser Petechien verschwindet wieder und hinterlässt grünliche Pigmentierungen. Mitunter treten auf der Haut auch schmerzhafte Knotenbildungen von etwa Zehnpfennigstückgrösse auf (Libman). Die Gelenkschmerzen, über die sehr oft geklagt wird, gehen meist ohne objektiv wahrnehmbare Erscheinungen einher. Ergüsse, Rötung und Schwellung der Gelenke, wie man sie oft bei der durch den hämolytischen Streptokokkus bedingten Sepsis sieht, werden fast nie beobachtet; dagegen sind flüchtige parartikuläre Schwellungen gelegentlich vorhanden. In einem Ausnahmefall mit einem Kniegelenkserguss erhielt Stadler durch Punktion eine gelbliche, leicht trübe Flüssigkeit, die sich bei der Verimpfung als steril erwies und mikroskopisch fast ausschliesslich Lymphozyten enthielt.

Auch in den Muskeln treten nicht selten heftige, aber flüchtige Schmerzen auf, so in der Muskulatur der Extremitäten, Waden- und Oberarmmuskeln und des Halses (Schottmüller, Stadler). Akut auftretende Muskelschmerzen in den Bauchdecken täuschten in einem Falle Lossens vorübergehend eine Appendizitis vor.

Pathologische Anatomie. Von den anatomischen Verhältnissen interessieren in erster Linie die endokarditischen Veränderungen. Schottmüller bezeichnet als charakteristisch das Vorliegen flacher Wucherungen im Gegensatz zu den polypösen Gebilden, die man bei der durch Staphylo-



kokken, Pneumokokken und hämolytische Streptokokken erzeugten Endokarditis sieht. Ich muss mich dieser Anschauung für die Mehrzahl der Fälle anschliessen; Steinert betont jedoch ausdrücklich, dass er meist thrombotische Massen und Effloreszenzen von enormer Grösse und manchmal geradezu abenteuerlichen Formen auf dem Endokard gefunden habe. In manchen Fällen finden sich auch Klappenaneurysmen, Perforationen der Klappen und Zerreissungen von Sehnenfäden. Die Wucherungen pflegen nicht nur auf den Klappen zu sitzen, sondern breiten sich auch weiter über das Endokard aus. Charakteristisch sind auch feine körnchenartige Auflagerungen, teils an den Schliessungsrändern der Klappen, teils an den Sehnenfäden und am parietalen Endokard.

Histologisch geht der Prozess so vor sich (vgl. Königer), dass zunächst durch die Ansiedlung von Streptokokken eine Nekrose des Endothels veranlasst wird, und dass nun Wucherungsvorgänge in der subendothelialen Schicht einsetzen. Diese Wucherungen heben sich in Gestalt warzenähnlicher Erhebungen über das Niveau der Umgebung heraus. Gleichzeitig kommt es zur Auflagerung thrombotischer Massen, teils auf den Endothelnekrosen, teil auf den gewucherten Erhebungen. Die so entstandenen Exkreszenzen werden nun meist durch ein ausgedehntes Granulationsgewebe substituiert, das namentlich dann zu grösserem Umfange anwächst, wenn der ganze Prozess, wie so häufig, sich auf schwielig verdickten Klappen abspielt, die durch früher überstandenen Gelenkrheumatismus geschädigt sind. Die infolgedessen vorhandene Vaskularisation der Klappen begünstigt die mächtige Granulationswucherung. Dabei bleibt aber immer charakteristisch, dass tiefere Nekrosen und schwere Zerstörungen, wie wir sie bei der ulzerösen, durch andere Eitererreger bedingten Endokarditis gewöhnt sind, bei dieser chronischen Form von Endokarditis nicht vorkommen. Die spezifischen Streptokokken findet man in grossen Massen in den Auflagerungen bis tief in die gewucherten Partien hinein verstreut.

Am Myokard sind meist die Zeichen der fettigen Degeneration (getigerte Zeichnung) vorhanden. Daneben finden sich oft grössere und kleinere Infarkte im Herzfleisch, manchmal schon in schwieliger Umwandlung begriffen, die dem Myokard ein buntgeschecktes Aussehen verleihen können (Stadler). Auch Aneurysmen grösserer Koronararterien sind nicht selten. Als Folgeerscheinung der degenerativen Veränderungen am Myokard findet sich meist eine Dilatation der Ventrikel.

Wie schon im klinischen Teile ausgeführt wurde, kommt es durch Verschleppung von Gewebsteilchen, die sich von der Herzklappe losreissen, und von mykotischen Embolien häufig zu blanden Infarkten, so in der Milz und in den Nieren, in der Lunge, in der Leber, und zu Embolien im Gehirn. Charakteristisch ist, dass diese Infarkte niemals vereitern. Eine interessante Beleuchtung haben diese Verhältnisse durch die Untersuchungen Löhleins erfahren. Er fand beim Studium der Nierenveränderungen bei Personen, die an Endocarditis lenta verstorben waren, dass die Embolien von Streptococcus viridans-Material mit ganz ausserordentlich geringen, entzündlichen Reaktionen verlaufen und geradezu



wie Fremdkörper wirken. In der Nachbarschaft der Kokkenherdchen finden sich nur wenige polymorphkernige Leukozyten und in einem kleinen Abstand typische Fremdkörperriesenzellen. Die Streptokokken üben eine ganz auffällig geringe chemotaktische Wirkung aus. Löhlein fasst die bei der Endocarditis lenta vorkommende Nierenerkrankung als eine ganz spezifische Nephritisform auf, als eine chronisch-hämorrhagische Herdnephritis, beruhend auf multiplen Embolien von Glomeruluskapillaren durch die chemotaktisch schwach wirksamen Kokken. Charakteristisch ist das Fehlen jeglicher Eiterung und die Homogenisierung kleiner oder grösserer Teile von Malpighiischen Körperchen.

In Bestätigung der Löhleinschen Befunde hat Baehr die gleichen Glomerulusveränderungen bei allen Fällen von Endocarditis lenta gefunden, während in 54 vergleichsweise untersuchten Endokarditisfällen, die durch gewöhnliche pathogene Bakterien verursacht waren, nicht ein einziges Mal dieselbe Schädigung zu beobachten war. Die Hämaturie erklärt sich durch die Ruptur von Glomeruluskapillaren infolge der Embolie. Im Anschluss an die erhebliche Störung der Glomerulusfunktion entstehen sekundäre Störungen des Parenchyms mit qualitativen Veränderungen des Harns. Mit besonderer Häufigkeit finden sich bei der Endocarditis lenta kleinere und grössere Aneurysmen an den peripheren Arterien. Sie kommen dadurch zustande, dass die Streptokokken sich auf der Intima der Gefässe ansiedeln oder vielleicht auf dem Wege der Vasa vasorum in die Gefässwand verschleppt werden und nun zur Erweichung der Gefässwand führen, die dann sich ausbuchtet oder platzt. Die Folge davon sind Hämorrhagien kleineren oder grösseren Umfanges mit ihren je nach dem Sitz verschiedenartigen Folgeerscheinungen.

Bezüglich der Pathogenese des Leidens nehmen wir mit Schottmüller an, dass der eigenartig schleichende Verlauf, der Mangel von Eiterungen und das mässige Fieber durch die geringe Virulenz des Erregers bedingt wird. Eine interessante Hypothese hat Steinert aufgestellt: Wir betonten oben die Anschauung, dass die regelmässige Angabe einer vorangegangenen Polyarthritis in der Anamnese der Kranken so zu erklären sei, dass auf der Basis alter Klappenveränderungen die von irgend einer Eintrittspforte, meist von den Tonsillen aus, ins Blut gelangenden Erreger sich ansiedeln und eine frische Endokarditis verursachen. Steinert hält nicht die alten Klappenveränderungen, sondern den Gelenkrheumatismus für das Ausschlaggebende. Er sagt: „Die Erreger der Endokarditis können auch ohne alte Herzklappenveränderungen Fuss fassen. Während aber nur bei Nichtrheumatikern eine akut verlaufende Sepsis sich entwickelt, verläuft bei dem Rheumatiker die Krankheit durchweg unter dem Bilde der Endocarditis lenta. Dazu kommt noch die Beobachtung, dass die durch die hämolytischen Streptokokken verursachten chronisch verlaufenden Sepsisfälle, die Steinert beobachtete, ebenfalls nur bei Rheumatikern aufgetreten waren.

Er erhebt daraufhin die Frage, ob es sich hier vielleicht um eine Allergie des vorher rheumatisch infizierten Körpers gegen bestimmte Streptokokken-Infektionen, insbesondere die Viridansinfektion handeln kann, indem er vermutete, dass auch der Gelenkrheumatismus eine



Streptokokkenkrankheit sei. Ich stehe dieser Hypothese zweifelhaft gegenüber im Hinblick auf die Tatsache, dass ich einen Fall von Endocarditis lenta sah, der sicher in seinem Leben keinen Gelenkrheumatismus gehabt hatte. Auch Byczkowski beschreibt einen Fall von Endocarditis lenta, bei dem ein überstandener Gelenkrheumatismus mit Sicherheit auszuschliessen war. Auch ist zweifellos die Zahl der Fälle mit chronischer Viridanssepsis und altem Herzfehler ganz unverhältnismässig viel grösser als die ganz seltenen Formen ohne altes Vitium. Schliesslich glaube ich nicht an die Streptokokkenätiologie des Gelenkrheumatismus.

Differentialdiagnostisch kommt in erster Linie die rheumatische Endokarditis nach Gelenkrheumatismus in Betracht. Viele Fälle der hier beschriebenen Sepsisform gingen früher zweifellos unter der Diagnose: rekurrierende Endokarditis nach Gelenkrheumatismus. Der Zusammenhang ist der, dass manche Kranken, die im Laufe des Gelenkrheumatismus eine rheumatische Endokarditis akquirieren, nun in der Folgezeit mehrfach aufs neue Attacken von Polyarthritis und Endokarditis bekommen können, bis eines Tages eine sekundäre Infektion mit dem Streptococcus viridans eine Ansiedlung dieses Sepsiserregers auf den alten Klappenveränderungen und damit eine Endocarditis lenta hervorruft. Die Ätiologie dieser beiden Endokarditisformen, der zuerst akquirierten rheumatischen Endokarditis und der sekundären Streptokokken-Endokarditis ist aber grundverschieden. Die rheumatische Endokarditis wird durch das noch unbekannte Virus der Polyarthritis und die letztere durch den Streptococcus viridans hervorgerufen.

Die Differentialdiagnose ist relativ leicht, wenn man die Blutuntersuchung zu Hilfe nimmt, die beim Gelenkrheumatismus und der damit zusammenhängenden Endokarditis stets negative Resultate bringt, während bei der Endocarditis lenta fast stets die Streptokokken nachgewiesen werden können, auch der Milztumor spricht gegen Gelenkrheumatismus. Ferner sind die Gelenkerscheinungen bei der rheumatischen Endokarditis in der Regel weit heftiger als bei der septischen Endokarditis. Auch spricht in vielen Fällen die prompte Wirkung des Salizyls für Polyarthritis, während es bei den Gelenkschmerzen der Endocarditis lenta fast stets versagt.

Auch Typhus kommt in der ersten Zeit wegen des Milztumors, des Fiebers und der häufigen Bronchitis in Betracht. Der relativ verlangsamte Puls spricht für Typhus, der beschleunigte für Endocarditis lenta. Auch die morphologische Blutuntersuchung kann Unterschiede aufdecken. Beim Typhus: Leukopenie, Verschwinden der Eosinophilen und relatives Überwiegen der Lymphozyten, bei der Endocarditis septica: normale Leukozytenzahl und Vermehrung der polynukleären. Entscheidend ist meist die bakteriologische Blutuntersuchung.

Die Influenza, die ebenfalls im Beginn des Leidens zu Verwechslungen Anlass gibt, geht in der Regel nicht mit einem Milztumor einher.

In späteren Stadien, wo Anämie, Abmagerung und Schwäche die Szene beherrschen, ist der Gedanke an Tuberkulose sehr naheliegend, namentlich dann, wenn Herzgeräusche fehlen oder undeutlich sind, und häufiger Husten vorhanden ist. Der Milztumor spricht dagegen. Auch an okkulte Abszesse kann manchmal bei heftigen, scharf lokali-



sierten Schmerzen gedacht werden (Lossen). So können die Schmerzen beim Auftreten eines Milzinfarktes an einen subphrenischen Abszess erinnern, doch pflegt bei solchen Abszessen höheres Fieber mit Schüttelfrösten vorhanden zu sein. Schliesslich kann Anaemia splenica oder Bantische Krankheit durch Milztumor und Leberschwellung vorgetäuscht werden, doch pflegt der Milztumor bei diesen Krankheiten meist grösser zu sein; auch herrscht dort Leukopenie oder relative Lymphozytose.

Kohlemann berichtet, dass in Malariagegenden Fälle von Endocarditis lenta, die in regelmässigen Abständen wiederkehrende Temperatursteigerungen zeigen, mit Malaria verwechselt werden können.

Verlauf. Die durch den Streptococcus viridans hervorgerufene Endokarditis hat meist einen über viele Monate protahierten Verlauf. Ich habe 10 Fälle 8—10 Monate hindurch beobachtet und dabei immer wieder im Blut den spezifischen Streptokokkus nachweisen können. Es sind sogar Fälle mit einer Dauer von über zwei Jahren bekannt. Die Dauer richtet sich in der Hauptsache nach der Art der auftretenden Komplikationen. Je früher schwere embolische Prozesse auftreten, desto schneller wird dem Leben ein Ziel gesetzt. So kann die Embolie einer grösseren Kranzarterie oder eine Blutung im Gehirn schon innerhalb der ersten zwei Monate seit dem Bestehen des septischen Prozesses den Tod herbeiführen.

Die Krankheit endet fast stets letal; nur zweimal habe ich Fälle von Endokarditis aus der Behandlung entlassen können, nachdem die Streptokokken aus dem Blute verschwunden waren und die Temperatur zur Norm zurückgekehrt war. Leider habe ich sie seitdem aus den Augen verloren. Nach meinen neueren Erfahrungen fürchte ich fast, dass auch diese Fälle nach einiger Zeit an den Folgen der vorhandenen Herzstörungen zugrunde gegangen sind. Auch der von Lenhartz beobachtete Fall, bei dem das Fieber geschwunden war und das Blut bakteriologisch normal befunden wurde, ist 10 Monate später an Herzinsuffizienz gestorben. So werden wohl auch die Verhältnisse bei den drei geheilten Fällen liegen, die W. Gilman Thompson beschreibt. Auch nach Libman, der in einer umfassenden Studie 21 Beobachtungen genau beschreibt, können in manchen Fällen von Endocarditis lenta die Erreger spontan verschwinden und es kann so gelegentlich zur teilweisen oder völligen anatomischen Heilung durch ihn gesetzter Läsionen kommen. Vom klinischen Standpunkte aus könne allerdings mit Rücksicht auf die eventuell irreparablen Schädigungen der Herzklappen oder des Myokards, der Nieren und der blutbildenden Organe von einer Heilung nicht gesprochen werden. Er beobachtete Fälle, die 10 Monate und länger keine Streptokokken mehr im Blute beherbergten, also die eigentliche Infektion überwunden zu haben schienen, dann aber schliesslich an den Folgen der Endokarditis (Embolie, Nephritis) zugrunde gingen.

Die Therapie hat bei der Endocarditis lenta fast gar keine Erfolge aufzuweisen. Das wichtigste ist die Erhaltung der Kräfte durch gute Ernährung, die kalorienreich, aber leicht verdaulich sein soll. Wenckebach will nach intravenöser Einspritzung von 12—50 mg Kollargol (Argentum colloidale Crédé) in $1\,^0/_0$iger Lösung gute Erfolge gesehen haben. Nach meinen und der meisten anderen Autoren Er-



fahrungen haben weder Kollargol noch Elektrargol eine günstige Einwirkung auf den Krankheitsprozess. Auch von der Serumtherapie ist leider wenig zu erwarten. Selbst die Behandlung mit einem Viridansserum, das die Höchster Farbwerke abgeben, und das ich in vier Fällen in grossen Dosen subkutan zu öfter wiederholten Malen injizierte, liess mich völlig in Stich. Über einen günstigen Erfolg durch Behandlung mit Serum, das durch Immunisierung eines Pferdes gegen den eigenen aus dem Blute des Kranken gezüchteten Streptokokkenstamm gewonnen war, berichtet Hemsted. Seit längerer Zeit habe ich auch versucht, durch die Vakzinebehandlung mit einem aus dem Blute des Kranken gezüchteten autogenen Stamm den Prozess zu beeinflussen. Unter fünf Fällen, die ich damit behandelte, starben vier. Den einen fieberfrei gewordenen Fall habe ich vier Monate lang behandelt. W. Gilman Thompson berichtet über drei Heilungen unter sieben Fällen; auch die vier anderen sollen vorübergehend günstig beeinflusst worden sein. Fette glaubt, in einem schliesslich letal verlaufenden Fall eine günstige Beeinflussung des Allgemeinzustandes beobachtet zu haben. Er hebt besonders den Einfluss auf die Leukozytose hervor. Schottmüller konnte keinerlei Erfolge der Vakzintherapie beobachten. Bei einem akut verlaufenden Fall von Viridansendokarditis hatte Lorey einen Heilerfolg durch Einspritzung von Salvarsan. Man müsste also auch dieses Mittel bei der Endokarditis versuchen.

Machen sich Zeichen der Herzinsuffizienz geltend, so kommen die Digitalis und Koffeinpräparate in Frage. Von Fiebermitteln rate ich im allgemeinen ab, um die Herzkraft nicht zu schwächen. Angenehm empfunden werden kühle Waschungen.

Literatur.

Bartel, Zur Ätiologie und Histologie der Endokarditis. Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 41.

Bertelsmann, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1904, Bd. 72.

Derselbe und Mau, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 13.

Byczkowski, Leo, Über drei Fälle von Endocarditis lenta. Diss. Greifswald 1912.

Fette, Zur Vakzinebehandlung der infektiösen Endokarditis an der Hand eines Falles von Streptococcus mitis-Infektion. Med. Klin. 1909, Nr. 6.

Fraentzel, O., Vorlesungen über die Krankheiten des Herzens. II. Teil. Berlin 1891.

Gennerich, Klinische Beiträge zur Kollargolbehandlung des Tripperrheumatismus und anderer akuter Folgezustände des Trippers. Münch. med. Wochenschr. 59, 1912.

Grawitz, E., Charitéannalen, 1900.

Heiberg, Virchows Arch. Bd. 50.

Jochmann, Septische Erkrankungen im Handbuch für innere Medizin, herausgegeb. von Mohr und Stähelin. Berlin 1911.



Derselbe, Die Bedeutung des intravitalen und postmortalen Nachweises von Bakterien im menschlichen Blut; in Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allg. Pathol. 1909.

Derselbe, Über die Bakteriämie und die Bedeutung der bakteriologischen Blutuntersuchung für die Klinik. Zeitschr. f. klin. Med. 1904, 54. Bd. Heft 5 u. 6.

Derselbe, Endocarditis septica. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 10.

Derselbe, Lehrb. d. Infektionskrankh. Julius Springer. 1914.

Königer, H., Histologische Untersuchungen über Endokarditis. Arbeit a. d. path. Inst. zu Leipzig, 1903, Heft 2.

Kraus, Wien. klin. Wochenschr. 1895.

Lenhartz, Über die septische Endokarditis. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 28 u. 29.

Derselbe, Internationale Beiträge zur inneren Medizin. 1902, Bd. 1. Leyden Festschrift.

Lewinski, Jacques, Ein Beitrag zur Endocarditis lenta an der Hand von drei Fällen. Berl. klin. Wochenschr. 50, S. 443—445, 1913.

Löb, Über Endocarditis gonorrhoica. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. 65.

Litten, Über die maligne, nicht septische Form der Endocarditis rheumatica. Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 28.

Derselbe, Über Endokarditis. Deutsche med. Wochenschr. 1902, S. 21.

Löhlein, Über hämorrhagische Nierenaffektionen bei chronischer ulzeröser Endokarditis. Med. Klin. 1910, Nr. 10.

Löning, Zur Kenntnis chronischer, durch den Streptococcus viridans verursachter Sepsisfälle. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 24.

Lorey, Über Endocarditis lenta und die akute, durch den Streptococcus viridans hervorgerufene Endokarditis. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 18.

Lossen, Über Endocarditis septica lenta. Med. Klin. 1913, Nr. 9, S. 357.

Maixner, E., Endocarditis maligna ulcerosa. Zeitschr. f. klin. Med. 1912, 75. Bd.

Orth, Virchows Arch. 1886, Bd. 103.

Otten, Beiträge zur Kenntnis der Staphylomykosen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 90.

Recklinghausen v., Berliner Naturforschervers. 1886.

Reye, Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten, 1906, Bd. 6, Heft 3.

Ribbert, Über experimentelle Myo- und Endokarditis. Fortschritte d. Med. 1886, Nr. 1 u. Deutsche Med. Wochenschr. 1885, Nr. 42.

Ridder, Zur Behandlung der kruppösen Pneumonie und der Pneumokokkensepsis mit Pneumokokkenserum (Römer). Charité-Annalen 36, 1912.

Schottmüller, Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 20.

Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 51.

Derselbe, Endocarditis lenta. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 12 u. 13.

Stadler, Über Endocarditis lenta. Med. Klin. 1914, Nr. 13.

Steinert, Akute und chronische Streptokokkensepsis und ihre Beziehungen zum akuten Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.

Weichselbaum, Zur Ätiologie der akuten Endokarditis. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde, 1887, II, Nr. 8.

Wyssokowitsch, Beiträge zur Lehre von der Endokarditis. Virchows Arch. 1886, Bd. 3.

Baehr, George, Glomerular lesions of subacute bacterial endocarditis. Transact. of the assoc. of Amer. physicians. 27, 1912.

Fiessinger, Noël und L. Roudowska, Endocarditide ulcéro-végétante à pneumocoques de l'orifice aortique et de l'„undefended space", lésions du faisceau de His, mort rapide. Arch. des malad. du coeur, des vaiss. et du sang. 5, 1912.





Finley, F. G. und L. J. Rhea, A case of meningococcus endocarditis and septicemia with late appearance of meningeal symptoms. Transact. of the assoc. of Amer. physicians. 27, 1912.

Freye, E., Endocarditis lenta. Diss. Leipzig 1913.

Gali, Gèza, Adatok a septikus endokarditisek aetiologiàjàhoz ès lefolyásához. (Beiträge zur Ätiologie und Verlauf der septischen Endokarditiden.) Budapesti Orvosi Ujsag 10, 1912.

Gordinier, Hermon C., Pernicious Endocarditis. A report of 6 cases with 4 autopsies. Albany med. ann. Vol. 34, Nr. 6, 1913.

Hemsted, Henry, Recovery from infectice endocarditis (streptococcal) (with comments by T. J. Horder). Lancet 184, 1913.

Hübschmann, Über Gonokokkensepsis mit Endokarditis. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 73, 1912.

Lamb, Albert R. und F. Wade Paton, A case of vegetative endocarditis caused by a hitherto undescribed spirillum (spirillum Surati, N. S.). Arch. of internal med. Vol. 12, Nr. 3, 1913.

Libman, E., The clinical features of cases of subacute baterial endocarditis that have spontaneously become bacterialfree. Amer. Journ. of the med. scienc. Vol. 146, Nr. 5, 1913.

Derselbe, A study of the endocardial lesions of subacute bacterial endocarditis with particular reference to healing or healed lesions, with clinical notes. Amer. Journ. of the med scienc. 144, 1912.

Major, Ralph, H., Clinical and bacteriological studies on endocarditis lenta. Bull. of the Johns Hopkins hosp. 23, 1912.

Wegner, Zur Kasuistik der Streptokokken-Endokarditis. Diss. München 1913.

Wenckebach, Eine wirksame Behandlung der septischen Endokarditis. Ther. d. Gegenw. 1902, Nr. 2.



Die spezifische Behandlung der Gonorrhöe.

Von Dr. Artur Schmitt,
Facharzt für Haut- und Harnkrankheiten in Nürnberg.

Das allgemeine medizinische Interesse für die Gonorrhöe als Infektionskrankheit ist in den letzten Jahren vor allem durch das Studium der biologischen Vorgänge und durch die daran geknüpften therapeutischen Versuche gesteigert worden.

Bruck, sowie Müller und Oppenheim ist es zunächst gelungen, spezifische komplementverankernde Stoffe im Blute einer Reihe von Gonorrhoikern nachzuweisen. Dieser Nachweis ist von anderen bestätigt worden. Er gelingt vor allem in solchen Fällen, bei welchen es durch Übertritt der Bakterien in die Blutbahn zur Metastasenbildung oder durch Fortschreiten des Prozesses zu schweren Adnexerkrankungen gekommen ist. In Fällen unkomplizierter Gonorrhöe ist dieser Nachweis bisher noch nicht erbracht worden. Es ergibt sich also in bezug auf das biologische Verhalten von vornherein eine deutliche Trennung zwischen einer sog. Oberflächeninfektion und einer tiefen Gewebsinfektion (Wassermann).

Bei der Gonokokkämie und den daran sich anschliessenden Metastasen erscheint der Nachweis spezifischer komplementverankernder Stoffe im Blute durch analoge Verhältnisse bei anderen Infektionskrankheiten verständlich. Dagegen ist der Unterschied in dem biologischen Verhalten des Blutes bei schwereren Adnexerkrankungen einerseits, bei oberflächlichen Schleimhauterkrankungen andererseits auffallend und nur hypothetisch erklärbar.

Für den mangelnden Nachweis komplementverankernder Stoffe im Blute in den Fällen oberflächlicher Schleimhauterkrankung kommen zunächst zwei Erklärungsmöglichkeiten in Betracht. Es mag sein, dass in diesen Fällen die Bildung solcher Stoffe quantitativ so gering ist, dass wir sie mit unseren Untersuchungsmethoden nicht mehr nachweisen können. Quantitative Unterschiede haben sich ja auch bei den schwereren Komplikationen herausgestellt. Von diesem Gedanken mag Bruck geleitet gewesen sein, als er durch Verfeinerung der Methode den Schwellenwert des Antikörpernachweises herabzusetzen strebte. Es kann aber auch sein, dass bei oberflächlichen Schleimhauterkrankungen eine Antikörperbildung überhaupt nicht zustande kommt oder



die Antikörper nicht ins Blut übertreten, sondern als sessile Ambozeptoren an die Zelle des affizierten Gewebes gebunden bleiben.

In Fällen schwerer Erkrankung der Adnexe ist, wie bereits oben erwähnt, der Nachweis spezifischer komplementverankernder Stoffe im Blute gelungen, steht jedoch hinter dem bei Gonokokkämie und den daraus sich entwickelnden Metastasen in der Stärke der Reaktion zurück. Theoretisch lassen sich für das Zustandekommen der Antikörperbildung in diesen Fällen zwei Möglichkeiten in Erwägung ziehen. Man kann erstens annehmen, dass die Gonorrhöe um so leichter zu einer oft okkult verlaufenden Gonokokkämie oder Gonokokkotoxämie führt, je mehr die gonorrhoische Erkrankung durch Komplikationen den Charakter eines nach aussen offenen Prozesses verliert und zu einem im Körperinneren gelegenen geschlossenen Prozesse wird. Die nachgewiesenen graduellen Verschiedenheiten des spezifischen Ambozeptorengehaltes im Blute wären somit auf Intensitätsschwankungen des Übertrittes von Gonokokken resp. Gonokokkentoxinen in den Blutkreislauf zurückzuführen. Ein eindeutiger Beweis für solche okkult verlaufende Gonokokkämien resp. Gonokokkotoxämien ist bisher jedoch weder durch Züchtungsversuche aus dem Blute noch auf Grund klinischer Anhaltspunkte erbracht. Auch die serologischen Untersuchungsergebnisse zwingen nicht zu dieser Annahme. Die zweite Vorstellung ginge dahin, dass die Ambozeptoren nur an Ort und Stelle des Erkrankungsprozesses gebildet und von hier aus in den Blutkreislauf abgestossen werden. Die Bildung solcher „sessiler" Ambozeptoren wäre in quantitativer Beziehung somit in eine Parallele zu setzen mit der Grösse der Angriffsfläche des Erkrankungsprozesses auf das Zellgewebe, in qualitativer Beziehung mit der Intensität der Wechselbeziehung zwischen Krankheitserreger und dem umgestimmten Gewebe. Auch hierdurch liessen sich also die graduellen Verschiedenheiten des spezifischen Ambozeptorengehaltes bei den verschiedenen gonorrhoischen Erkrankungen erklären. Jedoch ist der Beweis für die Richtigkeit auch dieser Vorstellung nicht erbracht. Es ist daher vorläufig nur als feststehend anzusehen, dass für das Auftreten spezifischer Ambozeptoren im Blute die Wechselbeziehung zwischen Erkrankungsherd und Blut massgebend ist. Wahrscheinlich ist, dass der Grad der Vaskularisation des erkrankten Gewebes dabei eine bedeutsame Rolle spielt.

Unserem biologischen Verständnis muss also die Vorstellung von den pathologisch-anatomischen Verhältnissen zu Hilfe kommen, obwohl auch dadurch noch nicht für alle Punkte eine Klärung erreicht wird. Jedenfalls wird aber die Sonderstellung, welche die oberflächlichen Erkrankungen der Schleimhaut einnehmen, dadurch verständlicher. Bei den oberflächlichen nach aussen offenen gonorrhoischen Prozessen spielt sich der hauptsächliche Erkrankungsprozess auf dem verhältnismässig schlecht vaskularisierten Deckgewebe ab, ein Leukozytenwall grenzt ausserdem das Erkrankungsgebiet nach innen ab und sucht die Krankheitserreger und die Erkrankungsprodukte nach dem offenen Lumen des Organes zu drängen. Es bleiben also die bakteriellen und körpereigenen Zerfallsprodukte nicht an Ort und Stelle liegen, sondern werden in verhältnismässig kurzer Zeit durch den Harn und andere Sekretionsprodukte grossenteils hinweggeschwemmt. Somit fehlt die



Voraussetzung zu einer kräftigen biologischen Wechselwirkung zwischen Krankheitserreger und Blut. Dagegen sind die Beziehungen zwischen den Krankheitserregern und den Gewebsflüssigkeiten bei abgeschlossenen und in der Tiefe liegenden Prozessen zweifellos inniger.

Das Wesen der spezifischen komplementverankernden Stoffe im Blute ist nicht völlig erkannt. Sie sind zwar nicht von vorneherein mit spezifischen Antikörpern im engeren Sinne des Wortes zu identifizieren, dürften aber mit solchen in einem bisher nicht geklärten Zusammenhang stehen. Sie werden von einem Teil der Autoren den Opsoninen eingereiht. Gegen diese Annahme aber sprechen die Beobachtungen bei oberflächlichen gonorrhoischen Prozessen der Schleimhaut, wo wir sehen, dass der Phagozytose, auf welche die Opsonine hinwirken sollen, kaum ein deletärer Endeffekt auf die Gonokokken zugesprochen werden kann. Freilich liegen die biologischen Verhältnisse für diese Prozesse anders als bei den geschlossenen Prozessen. Immerhin scheint die zweite Annahme, dass es sich um spezifische Antikörper im Sinne Ehrlichs handelt, besser begründet.

Beide Theorien treffen in dem Punkte zusammen, dass der Antikörpergehalt des Blutes wie bei anderen Infektionskrankheiten auch bei der Gonorrhöe Schwankungen unterlegen ist, welche graphisch dargestellt, positive und negative Phasen unterscheiden lassen. Die allerdings nicht allgemein anerkannte Theorie Friedbergers legt den Gedanken nahe, dass ähnliche Schwankungen auch in der Virulenz der einzelnen Bakterienarten auftreten können. Das Individuelle des einzelnen Krankheitsverlaufes einer Infektionskrankheit könnte somit hypothetisch auf Interferenzerscheinungen zwischen diesen beiden Wellenbewegungen zurückgeführt werden, während in gleichem Sinne die Begleiterscheinungen nach Ansicht Friedbergers als durch den parenteralen Eiweissabbau bedingte Anaphylaxieerscheinungen anzusehen wären.

Die spezifische Antikörperbildung lässt sich auch bei gonorrhoischer Infektion auf dem Wege der aktiven und passiven Immunisierung beeinflussen. Die passive Immunisierung hat jedoch nicht zu bedeutsamen Resultaten geführt, obwohl sie auch heute noch von amerikanischen Ärzten geübt und empfohlen wird. Zweifellos bessere Erfolge sind durch die aktive Immunisierung, d. h. durch Einbringen abgetöteter Gonokokken erreicht worden. Diese Methode ist die in Deutschland fast ausschliesslich geübte.

Die Beeinflussung des Antikörpergehaltes durch die aktive Immunisierung vollzieht sich nach zum Teil erkannten Gesetzen. Nach Injektion der Vakzine sinkt zunächst der Antikörpergehalt unter den vorher bestehenden Wert, um dann darüber hinaus anzusteigen. Dabei schlägt der Antikörpergehalt je nach dem Virulenzstadium der zur Vakzine verwendeten Kultur und der Stärke der Dosierung in gradueller und temporärer Verschiedenheit nach unten und oben aus. Für therapeutische Zwecke kommen nur sog. mittelgrosse und grosse Dosen in Betracht. Diese Bezeichnungen sind freilich nur relative. Die mittelgrossen Dosen haben den Vorteil der kurzen negativen und der langen positiven Phase, der schonungsvolleren Auslösung der Reaktion im Organismus und somit meist des Fehlens von Nebenerscheinungen. Sie



haben den Nachteil der relativ niedrigen positiven Phase, des langsamen Ansteigens der positiven Phase und somit der eventuellen Möglichkeit einer Antikörpergewöhnung der Bakterien, schliesslich der nur in grösseren Pausen möglichen Wiederholung der einzelnen Injektionen und damit des langsameren Heilungsverlaufes. Die grossen Dosen haben den Vorteil einer starken positiven Phase, des rascheren Ablaufes der Erscheinungen, der schnelleren Aufeinanderfolge der Injektionen und damit verknüpft des früher erreichten Heilerfolges. Sie haben den Nachteil der längeren negativen Phase und eventuell eintretender stürmischer Begleiterscheinungen. Über die Wahl zwischen mittelgrossen und grossen Dosen gehen die Ansichten auseinander. Die einen verwenden nur mittelgrosse Dosen und steigen langsam in der Dosierung an; die anderen, an ihrer Spitze Bruck, verwenden grosse Dosen in rascher Aufeinanderfolge und starkem Anstieg. Beide Methoden leisten Gutes. Doch eignen sich vielleicht die gonokokkenreicheren Vakzinen besser zur Bekämpfung hartnäckiger chronischer Prozesse, während die gonokokkenärmeren Vakzinen besser Verwendung finden, wenn man starke örtliche oder allgemeine Reaktionen vermeiden will.

Die Herstellung der einzelnen Vakzinen geschieht unter Abweichungen nach folgender Technik: Reinkulturen von Gonokokken, einen halben bis mehrere Tage alt, werden mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, geschüttelt, bei 60° abgetötet, ihr Bakteriengehalt festgestellt und zur besseren Konservierung Karbolsäure (oder ein anderes Konservierungsmittel in entsprechender Verdünnung) bis zu $^1/_2{}^0/_0$-iger Verdünnung zugesetzt. Dann wird die Vakzine auf ihre Sterilität geprüft.

Je nach dem verschiedenartigen Herstellungsmaterial ergibt sich zunächst eine Unterscheidung zwischen autogener und heterogener Vakzine. Die autogenen Vakzinen stammen von den Kranken selbst, bei welchen sie zur Anwendung kommen. Ihre Herstellung scheitert allerdings oft an äusseren Gründen und auch daran, dass gonokokkenhaltiges Sekret nicht zu erlangen ist. Auch ist nicht jeder Fall so gelagert, dass man mit der Vakzinetherapie bis zur Fertigstellung der Vakzine warten könnte. Die heterogene Vakzine ist von anderen Kranken gewonnen. Es empfiehlt sich von dieser Art am meisten eine sog. polyvalente Vakzine, welche aus verschiedenen Gonokokkenstämmen zusammengesetzt ist. Die käuflichen Vakzinen sind in der Regel polyvalente Vakzinen. So ist das Vakzin A—10 nach Dr. Reiter aus zehn verschiedenen Stämmen zubereitet.

An Wirksamkeit wird im allgemeinen der autogenen Vakzine eine Überlegenheit über die heterogenen, selbst polyvalenten Vakzinen nachgerühmt. Jedoch wird man mit der käuflichen Vakzine für gewöhnlich auskommen. Diese hat wegen ihrer leichten Verwendbarkeit das grössere praktische Interesse. An solchen käuflichen Vakzinen sind ungefähr 12 im Handel, ungefähr 6 davon in Deutschland. Am meisten nachgeprüft und daher am besten zu empfehlen sind die folgenden:

Das nach der Vorschrift von Bruck hergestellte Arthigon, käuflich zu erhalten von der chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering), Berlin Nr. 39. Es enthält im Kubikzentimeter 20 Millionen Gonokokken.



Das Vakzin nach Prof. Wright. In einem Kubikzentimeter sind 5 Millionen Gonokokken enthalten.

Das Vakzin A—10 nach Dr. Reiter. Ein Kubikzentimeter enthält 50—100 Millionen Gonokokken. Das Vakzin ist nach Reiters Mitteilung unter besonderer Berücksichtigung der Bailschen Immunisierungsprinzipien (Aggressine) angefertigt. Diese beiden Vakzinen sind zu beziehen durch die Friedrich-Wilhelmstädtische Apotheke in Berlin NW., Luisenstrasse 19.

Das Gonargin, hergestellt von den Höchster Farbwerken. Es wird in Ampullen und Flaschen verschiedenen Gonokokkengehaltes ausgegeben.

Eine Überlegenheit der einzelnen Vakzinen gegeneinander tritt in ihrer Wirksamkeit nach den Erfahrungen mehrerer Autoren (Hagen, Schindler, A. Schmitt usw.) nicht eben deutlich zutage. Die Einverleibung der Vakzine kann subkutan, intramuskulär oder intravenös erfolgen. Dass die intravenöse Einverleibung zu besseren Resultaten führe als die subkutane oder intramuskuläre Injektion, wie dies von einer Reihe von Autoren behauptet wird, kann nach den gegenteiligen Erfahrungen anderer Autoren noch nicht als erwiesen gelten.

Erwähnen möchte ich hier nur kurz einen Teil der neueren Versuche, um die Vakzine in ihrer Herstellung und Wirksamkeit zu verbessern. Cruveilhier und Broughton-Alcock empfehlen zu diesem Zwecke eine sog. sensibilisierte Vakzine mit lebenden Erregern, welche mit Ambozeptoren abgesättigt werden (Verfahren nach Besredka). Diese, sowie Dopter und Pauron verzeichnen damit günstige Erfolge. Hirschfelder berichtet von guten Erfahrungen mit einem Extrakt, welches aus Gonokokken, die durch alkalische Pankreatinlösung verdaut seien, herhergestellt ist. François verwendet eine monovalente heterogene Vakzine mit 2—3 Milliarden Gonokokken im Kubikzentimeter. Er will sogar bei akuter Gonorrhöe Erfolge beobachtet haben. Auch Versuche mit sog. Phylakogenen, Mischungen von Endotoxinen mehrerer verschiedenartiger Bakterienkulturen sind angestellt worden (Harrison, Holliday und Kretschmer, Nicolle u. a.). Die Erfahrungen darüber berechtigen in keinem der einzelnen Versuche zu einem abschliessendem Urteil.

Das Indikationsgebiet ist für sämtliche Vakzinen so ziemlich das gleiche. Ihre Wirksamkeit beschränkt sich gleichmässig auf einen Teil der gonorrhoischen Erkrankungen. Entsprechend den biologischen Vorgängen und in Analogie mit den Erfahrungen der Vakzinetherapie bei nicht gonorrhoischen Infektionen der Harnwege erscheinen vor allem abgeschlossene gonorrhoische Herde, an denen eine spezifische Umstimmung des Gewebes und eine Beeinflussbarkeit durch den Antikörpergehalt des Blutes zu erwarten ist, oder metastatische Erkrankungen zur Behandlung geeignet. Jedoch sind auch bei offenen gonorrhoischen Prozessen Versuche mit der spezifischen Vakzination gemacht worden und im Gegensatz zu den biologischen Befunden und den theoretischen Erwägungen Erfolge verzeichnet. Die Einteilung in Oberflächen- und Tiefeninfektionen lässt sich daher bei Besprechung der therapeutischen Erfolge nicht streng aufrecht erhalten und es wird deshalb die Wirkung der Vakzinetherapie auf die einzelnen gonorrhoischen Affektionen am



besten in einer Reihenfolge abgehandelt, welche der Krankheitsentwicklung ungefähr entspricht.

I. Die Eingangspforten der gonorrhoischen Infektion und die gonorrhoischen Affektionen, welche per continuitatem entstehen.

Bei diesen Affektionen ist der Antikörpernachweis im Blute bisher nicht geglückt. Die therapeutische Beeinflussung durch die Vakzination ist in der Mehrzahl der Fälle eine zweifelhafte oder völlig negative. Doch sind in einem Teile der Erkrankungen Erfolge berichtet.

1. Die Urethritis acuta anterior und posterior

wird trotz der gegenteiligen Behauptung einzelner Autoren nach dem überwiegenden Urteil der meisten Beobachter nicht in einer therapeutisch wirksamen Weise beeinflusst. Auch die intravenöse Einverleibung der Vakzine hat zu keinen wesentlich günstigeren Erfolgen geführt. Ebenso ist die Frage, ob die Vakzination mit Vorteil zur Unterstützung der örtlichen Behandlung herangezogen werden soll, bisher unentschieden. Die Angaben einzelner Autoren, dass die subjektiven Beschwerden durch die Vakzination gemildert würden, besitzen, da sie auf subjektiven Äusserungen der Kranken beruhen und der individuelle Verlauf der Gonorrhöe sehr verschieden ist, keine starke Beweiskraft. Bemerkenswerter erscheinen vielleicht die Beobachtungen derjenigen Autoren, welche eine Art Reaktion an der erkrankten Urethra konstatiert haben wollen. Diese Reaktion soll darin bestehen, dass 24 Stunden nach der Injektion der Ausfluss dick eitrig werde und massenhaft Gonokokken enthalte (Menzer, Becker), kurzum eine Verschlimmerung eintrete, welche ungefähr 48 Stunden anhalte (Jarvis). Nach Ablauf dieser Reaktion tritt nach Angabe einzelner Autoren eine 3—5tägige Besserung ein. Rohrbach konnte trotzdem eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nicht beobachten und auch Dembskaja und Reiter äussern sich in dieser Beziehung sehr vorsichtig.

Es kann also sein, daß die Vakzination unter gewissen Voraussetzungen bei akuter Gonorrhöe der Harnröhrenschleimhaut eine gewisse Reaktion auszulösen vermag. Jedenfalls ist aber selbst in solchen Fällen die therapeutische Beeinflussung eine äusserst unsichere.

2. Die Urethritis chronica anterior und posterior.

Hier lässt sich ein Einfluss der Vakzination in solchen Fällen eher erwarten, in welchen sich der Erkrankungsprozess in den tieferen Schichten der Schleimhaut und an den Drüsen abspielt. Eine Reihe von Autoren lehnt auch hier jede Beeinflussung ab. Eine ganze Anzahl anderer Beobachtungen sprechen jedoch im Sinne teilweiser oder vollständiger Erfolge wenigstens bei einem Teile der Fälle chronischer Gonorrhöe oder akuter Gonorrhöe im Endstadium. Es dürfte sich also in einem Teile der Fälle ein Versuch mit der Vakzination empfehlen, wenn man auch nur sehr bescheidene Hoffnungen darauf setzen darf.



Auch der diagnostische Wert der Vakzination ist bei dieser Erkrankung nicht nach jeder Richtung hin verlässig. Ein Teil der Autoren hat überhaupt keine oder wenigstens keine regelmässigen Reaktionen beobachtet. Jedenfalls schliesst der negative Ausfall der Reaktion eine gonorrhoische Erkrankung nicht mit Sicherheit aus. Andere Autoren haben nach der Injektion eine erhebliche örtliche Reaktion konstatiert, welche in Schwellung der Schleimhaut, in stärkerer Schmerzhaftigkeit, in Vermehrung des Ausflusses ev. mit positivem Gonokokkennachweis bestehen kann und von Asch mit Hilfe des Urethroskops näher studiert worden ist. Ist der Ausfall der Reaktion ein positiver, so kann ihm eine gewisse diagnostische Bedeutung zukommen.

3. Die Zystitis und Pyelitis gonorrhoica.

Theoretisch sind hier keine günstigen Erfolge zu erwarten. Auch praktisch sind die Erfolge der Vakzinebehandlung nach den vorliegenden Beobachtungen nicht gesichert.

Zwar sind in einigen Fällen von Urethrozystitis oder ausgesprochener Zystitis Besserungen und Heilungen verzeichnet (Ballenger [3 Fälle von Urethrozystitis, 1 Fall von Zystitis bei gleichzeitiger Lokalbehandlung], Dorn [2 Fälle von Zystitis], Hauser, Kutner und Schwenk [bei chronischer gonorrhoischer Zystitis]).

Odstrčil dagegen beobachtete bei Urethrozystitis nur eine subjektive Besserung.

Nach Friedländer und Reiter versagte in einem Falle von Urethrozystitis die Vakzinebehandlung vollständig. Die gleichen Erfahrungen machten Abulow und Ovantanianz und andere Autoren.

Auch bei den Fällen von Pyelitis gonorrhoica sahen Abulow, Farkas, Lehr und Ovantanianz keinen Erfolg.

4. Die Vaginitis, im speziellen die Vulvovaginitis kleiner Mädchen.

Hier stehen im speziellen bei der Vulvovaginitis kleiner Mädchen die von einer ganzen Reihe von Autoren beobachteten günstigen Erfolge im Gegensatz zu den theoretischen Erwägungen, nach welchen wir uns die Einwirkung der Vakzination auf den Krankheitsprozess vorstellen.. Immerhin erscheinen diese Erfolge in einem grossen Teil der Fälle unbestreitbar, wenn auch eine Reihe von Autoren keine oder keine wesentlich günstige Beeinflussung sah und der Heilerfolg auch nicht in jedem Falle erreicht worden ist.

Erfolge und Misserfolge halten sich in ihrem gegenseitigen Verhältnis zueinander ungefähr die Wagschale und werden von Bruck auf je 50 % der Fälle geschätzt. Aber selbst dieser Prozentsatz ist für die Behandlung der gegen andere Behandlungsmethoden sehr hartnäckigen Erkrankung von grosser Bedeutung, zumal die Behandlungsdauer in günstigen Fällen durch die Vakzination wesentlich abgekürzt werden kann. So berichten Hamilton und Cooke bei 84 Fällen von 85 % Heilungen in durchschnittlich $1^2/_3$ Monaten, während sie durch örtliche Behandlung (Spülung) nur 60 % Heilungen in einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 10,1 Monaten erzielten.



Winokurow und Wainstein u. a. wollen auch eine Art Reaktion bei der Vulvovaginitis beobachtet haben.

Die klinischen Erfahrungen sprechen somit dafür, dass die Vakzinebehandlung bei dieser Erkrankung entweder allein oder neben örtlicher Behandlung in einem grossen Teile der Fälle die Heilung herbeiführen oder die sonst sehr lange Behandlungsdauer wesentlich abkürzen kann. Jedenfalls wird man in der Praxis am besten örtliche und Vakzinebehandlung miteinander kombinieren.

5. Die Cervicitis gonorrhoica.

Auch hier stehen Erfolge und Misserfolge in ungefähr gleichem Prozentsatz einander gegenüber. Jedenfalls müssen gewisse allerdings bisher unbekannte Voraussetzungen für eine Wirksamkeit der Vakzine gegeben sein. Nur so lassen sich die widersprechenden Erfahrungen der verschiedenen Autoren und die gegenteiligen Erfahrungen der einzelnen Autoren an ihren einzelnen Fällen erklären. Immerhin beweisen die klinischen Erfahrungen, dass die Vakzination in einer Reihe von Fällen Heilungen und Besserungen bringen kann.

Ähnlich verhält es sich mit dem diagnostischen Wert der Vakzination bei dieser Erkrankung. Ich und van de Velde haben zunächst darauf hingewiesen, dass es nach der Vakzination zu Vermehrung des Ausflusses und zu positivem Gonokokkengehalt in diesem kommen kann. Altmann und Guggisberg u. a. berichteten später in gleichem Sinne.

Heinsius beobachtete ausnahmsweise in einem Falle nach 0,4 Reiterscher Vakzine sogar eine so heftige lokale Reaktion bei Zervikalgonorrhöe, dass die Kranke überhaupt nicht laufen konnte, bei gleichzeitiger Temperatursteigerung auf 39°.

Ein absolut verlässiges Diagnostikum ist jedoch diese Methode nicht.

Schädigungen sind im allgemeinen nach der Vakzination nicht konstatiert worden. Doch beobachtete Fromme des öfteren ein Aszendieren des gonorrhoischen Prozesses (Entwicklung einer ein- oder doppelseitigen Pyosalpinx) nach der Vakzination. Derartige Schädigungen lassen sich vielleicht durch Ruhigstellung des Uterus nach Atropindarreichung vermeiden.

6. Die Bartholinitis gonorrhoica und die paraurethralen Infiltrate und Abszesse.

Bei diesen Erkrankungen sind die Erfahrungen an Zahl zu gering, um eine definitive Entscheidung über die Wirksamkeit der Vakzine fällen zu können. Doch sind in einzelnen Fällen von einigen Autoren (Friedländer und Reiter, Hauser, Löb, Simon) bei der Bartholinitis Besserungen und Heilungen beobachtet worden. Bei paraurethralen Infiltraten und Abszessen empfiehlt Klingmüller die Vakzination.

7. Die Rektalgonorrhöe.

In ganz vereinzelten Fällen sind auch hier Erfolge berichtet (Kallòs, Kutner und Schwenk). Andere Autoren (Asch, Bruck, Föckler, Roth) konnten jedoch keine Erfolge konstatieren. Theoretisch ist in



diesen Fällen auch eine günstige Beeinflussung durch die Vakzination nicht zu erwarten und die angeblich günstigen Erfahrungen sind an Zahl zu gering, als dass man Erwartungen daran knüpfen dürfte.

8. Die Konjunktivalgonorrhöe.

Auch hier sind keine therapeutischen Erfolge zu erwarten; doch glauben Sakurane und Yasagi die qualvollen Reizerscheinungen durch diese Behandlung gemildert zu haben.

Überraschend lauten jedoch die Mitteilungen von Mittendorf, welcher in acht Fällen gonorrhoischer Bindehautentzündung durch subkutane Injektionen von Vakzine ein rapides Verschwinden der Symptome gesehen haben will. Auch Stümpke erzielte in einem Falle einen guten Erfolg.

II. Die gonorrhoischen Komplikationen, welche durch Übertragung des Virus auf dem Wege der Lymphbahnen entstehen oder durch Fortschreiten des gonorrhoischen Prozesses auf die Anhangsgebilde des Urogenitaltraktus zustande kommen.

Hier handelt es sich in der Mehrzahl der Erkrankungen um mehr oder minder abgeschlossene Herde, in welchen die anatomisch-physiologischen Verhältnisse für eine Heilwirkung der Vakzine günstig sind.

Über einen Teil dieser Komplikationen liegen nur sehr vereinzelte Erfahrungen vor.

1. Die Lymphangitis und Adenitis gonorrhoica und der Bubo inguinalis auf gonorrhoischer Grundlage.

Bei Lymphangitis gonorrhoica empfehlen Kutner und Schwenk, sowie Odstrçil die Vakzinebehandlung. Die gonorrhoische Adenitis und der Bubo inguinalis sollen nach Aronstam, Erlacher und Kutner und Schwenk durch die Vakzination günstig beeinflusst werden. Zieler sah einen günstigen Erfolg in einem Falle gonorrhoischer Lymphangitis inguinalis.

Erlacher beobachtete in seinen beiden Fällen auch eine Herdreaktion.

2. Die periurethralen Infiltrate und Abszesse und die Cowperitis gonorrhoica.

Bei den periurethralen Infiltraten und Abszessen ist in der Mehrzahl der Fälle von Erfolgen, sei es nun durch Abkürzung des Verlaufs oder durch rasche vollständige Heilung, berichtet (Asch, Ballenger, Friedländer, Klingmüller, Kutner und Schwenk, Rohrbach, v. Veress). Daneben sind freilich auch Misserfolge beobachtet.

Bei der Cowperitis gonorrhoica wurden in den wenigen Fällen, welche veröffentlicht worden sind (Comma, Friedländer, Lewinski, Schultze), günstige Beeinflussungen erzielt.



3. Die Prostatitis gonorrhoica.

Bei der Prostatitis sind die Ansichten über den Wert der Vakzinebehandlung sehr geteilt. Eine ganze Anzahl von Autoren bestreitet jeglichen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung; andere Beobachter bezeichnen die Erfolge als unsicher oder wollen nur eine Besserung der subjektiven Beschwerden, eine Aufklärung des Urins, eine Verminderung der Leukozyten konstatiert haben (Burzi, Dorn). Diesen geringen oder völlig negativen Erfolgen gegenüber stehen jedoch die Erfahrungen einer grossen Anzahl von Autoren, welche eine günstige Beeinflussung der Prostatitis durch die Vakzination in einem nicht unerheblichen Teil der Fälle unzweifelhaft erscheinen lässt. Besonders die akuten Formen scheinen sich für die Vakzinebehandlung zu eignen (Asch, Brandweiner Hecht und Klausner, Volk u. a.), doch sind auch in chronischen Fällen Erfolge verzeichnet. Immerhin sind die Erfolge keineswegs einheitlich und ein nicht geringer Teil der Fälle bleibt durch die Vakzination unbeeinflusst. Neben überraschenden Erfolgen sind eben auch überraschende Misserfolge berichtet. Man versuchte deshalb durch Verbesserung der Methode die Erfolge zu verbessern. Zu diesem Zwecke verwendet Sellei ein Gemisch von Gonokokkenvakzin und „Prostatatoxin" und will damit bessere Resultate erzielen. Reiter hat die theoretischen Grundlagen dieser Behandlungsmethode angefochten. Nachprüfungen in grösserer Zahl liegen nicht vor.

Bruck und Sommer glauben den Erfolg dadurch günstiger zu gestalten, dass sie das Arthigon intravenös injizieren. Die bisherigen Erfahrungen haben jedoch den eindeutigen Beweis für die Überlegenheit der intravenösen Methode über die intramuskuläre wenigstens bei der Prostatitis noch nicht mit Sicherheit erbracht.

Deutliche Reaktionen am erkrankten Organe sind nicht festgestellt worden. Doch warnt Ballenger vor gleichzeitiger Massage der Prostata, da durch beide Massnahmen die Lymphbahnen freigemacht würden und auf diese Weise unter Umständen auf einmal zuviel Krankheitsstoffe in die Zirkulation gelangen könnten.

4. Die Epididymitis gonorrhoica.

Hier ist nach dem ziemlich übereinstimmenden Urteil der überwiegenden Mehrzahl der Autoren die Vakzinebehandlung in dem grösseren Teil der Fälle von Erfolg gekrönt.

Für die Spezifität der Vakzinewirkung spricht in diesen Fällen schon eine viel häufigere, wenn auch nicht regelmässig (Bruck) eintretende Reaktion am erkrankten Organe. Diese kann in Steigerung der subjektiven Beschwerden und Zunahme der Schwellung des erkrankten Nebenhodens, in ausstrahlenden Schmerzen nach dem Leistenkanal, ja selbst in peritonitischen Reizerscheinungen bestehen. Dabei kann gleichzeitig eine stärkere Allgemeinreaktion mit Temperatursteigerungen bis 40 und darüber einsetzen. Diese Erscheinungen treten meist innerhalb der ersten 24 Stunden auf und gehen für gewöhnlich bis zum nächsten Morgen oder innerhalb der nächsten 24 Stunden wieder zurück. Ihr Rückgang lässt sich durch Verabreichung von Antipyretica und durch lauwarme Sitzbäder unterstützen.



Die Intensität dieser Folgeerscheinungen steht in gewisser Abhängigkeit von der Akuität des gonorrhoischen Prozesses und von der Wirksamkeit der verwendeten Vakzine.

Der therapeutische Effekt der Vakzination tritt in einem grossen Teile der Fälle bereits 24 Stunden nach der ersten Injektion deutlich zutage. Für gewöhnlich schwinden um diese Zeit bereits die Schmerzen und die Geschwulst wird kleiner und weicher. Auch das vorher bestehende Fieber fällt oft schon nach der ersten Injektion ab. Im Verlaufe der weiteren Behandlung kommt es zu weiterer, ev. völliger Resorption der Geschwulst, ohne dass knotische Infiltrate zurückbleiben, oder diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie auffallend weich, teigig sind und diffus in die Umgebung übergehen. Freilich erfolgt eine Restitutio ad integrum nicht in allen, selbst günstig beeinflussten Fällen. Es empfiehlt sich daher die gleichzeitige Anwendung von Hitze- oder feuchten Verbänden (Nakano, Schindler u. a.).

Die Bedeutung der Vakzinebehandlung bei der Epididymitis besteht also darin, dass sie in einem grossen Teil der Fälle nicht nur eine vollständigere Restitution des erkrankten Organes begünstigt (Bruck, Sellei, Simon u. a.), sondern auch in der Regel den ganzen Krankheitsverlauf abkürzt.

Einen prophylaktischen Wert besitzt die Vakzination nicht, d. h. sie verhütet nicht die Entstehung einer Nebenhodenentzündung und schützt nicht mit Sicherheit vor Rückfällen. Jedoch werden auch die neuentstandenen resp. rezidivierenden Nebenhodenentzündungen durch weitere Vakzination meist günstig beeinflusst (Buteau).

Bei der Epididymitis gonorrhoica ist somit die Anwendung der Vakzine unbedingt zu empfehlen.

5. Die Funiculitis gonorrhoica.

wird durch die Injektion günstig beeinflusst, so dass es bereits nach der ersten Injektion zum Nachlassen der Schmerzen, nach den weiteren Injektionen zum Verschwinden der Verdickung kommt (Buteau, Farkas, Föckler, Gennerich, Rohrbach, Rost, Schultz, Volk u. a.).

6. Die Spermatocystitis gonorrhoica.

Hier liegen zwar günstige Erfahrungen mit der Vakzinebehandlung vor, jedoch sind sie besonders für die einzelnen Formen der Erkrankung an Zahl zu gering, um daraus bindende Schlüsse ziehen zu können.

Von teilweisen oder vollständigen günstigen Erfolgen berichten Aronstam, Brandweiner, Friedländer und Reiter, Hagen, Miller, Rost, Zieler u. a. Nach Weisz versagt hingegen die Vakzination bei der Spermatozystitis fast vollständig.

Hagen erzielte ein günstiges Resultat in einem Falle eines grossen abgekapselten, frisch entzündlichen Tumors, während er sowohl bei der katarrhalischen als auch bei der fibrösen Form keine Erfolge erzielen konnte. Die Wirksamkeit der Vakzine ist somit wohl von der speziellen Form der Erkrankung abhängig und der Versuch der Vakzination zumal bei abgekapselten Herden unbedingt anzuraten.



7. Die weiblichen Adnexerkrankungen.

Die vorliegenden Erfahrungen sind hier reichlicher und lauten in der Mehrzahl günstig. Wenn es auch nicht in allen Fällen zu vollständiger Resorption der Ergüsse, zu völliger Rückbildung der entzündlichen Tumoren oder zur Lösung der Verwachsungen gekommen ist, so war doch in der Mehrzahl der Fälle der Einfluss der Behandlung sehr deutlich. Die Ergüsse verringerten sich oder wurden resorbiert, die entzündlichen Tumoren gingen zurück oder verschwanden, ja selbst die Verwachsungen sollen weicher geworden sein. Die subjektiven Beschwerden wurden ev. schon nach wenigen Injektionen günstig beeinflusst (Burzi, Fromme, Piechulek u. a.).

Freilich versagt die Vakzinebehandlung auch in einem Teile der Fälle oder der Dauererfolg ist nicht konstant. Wichtig sind in dieser Beziehung vor allem die Untersuchungen von Dembska, Fromme, Heinsius, Heymann und Moos, Runge u. a.

Gegen die Neuentstehung von Adnexerkrankungen bietet die Vakzination keinen Schutz. Föckler, Fromme, Schindler u. a. beobachteten sogar trotz der Vakzination ein Aszendieren des gonorrhoischen Prozesses oder die Entstehung einer Salpingitis.

Bald nach der Injektion — zumal nach der ersten — kommt es in einer Reihe der Fälle zu Steigerung der Schmerzen oder der Empfindlichkeit, ev. zu Kreuzschmerzen und Ziehen im Leib und zu stärkerer Schwellung der entzündlichen Herde. Köhler beobachtete in einigen Fällen Uterusblutungen nach der Injektion (Herdreaktion?). Ähnliche Beobachtungen machte Neu (antezipierte Menses) und Guggisberg. Für gewöhnlich sind diese Symptome in 12—24 Stunden wieder abgelaufen.

Dembska hat in chronischen Fällen oft nach 3—4 Injektionen beobachtet, dass der schon versiegte Ausfluss wieder einsetzte (Beförderung des Lymphstromes [Wright]).

Diese Herdreaktionen werden von mancher Seite als diagnostisch wichtig angesehen. Sie treten jedoch nicht regelmässig auf, so dass aus dem Fehlen der Herdreaktion die gonorrhoische Ätiologie nicht ausgeschlossen werden kann. Nach dieser Richtung hin ist somit der diagnostische Wert der Vakzination schon von vornherein beschränkt (Fromme, Guggisberg, Moos u. a.). Eher ist man vielleicht berechtigt, aus dem positiven Ausfalle der Herdreaktion diagnostische Schlüsse zu ziehen. Doch mahnen z. B. die Beobachtungen von Fromme zur Vorsicht, welcher auch unspezifische Reaktionen gesehen hat.

8. Die gonorrhoische Peritonitis.

Zum Teil ist diese Erkrankung bei der Besprechung der Adnexerkrankungen miteingeschlossen. Wolfsohn hält bei chronischer gonorrhoischer Peritonitis eine vorsichtige Vakzinationskur des Versuches wert.

III. Die gonorrhoischen Metastasen, welche durch Einbrechen der Gonokokken in die Blutbahn und durch Verschleppung des bakteriellen Virus fern von der Eingangspforte entstehen.

Bei diesen Erkrankungen ist die biologische Wirkung der Bakterien auf das Blut nicht nur am deutlichsten serologisch erwiesen, sondern



auch der therapeutische Effekt der Vakzination durch die biologischen Veränderungen im Blute theoretisch am ehesten zu erwarten. Die Erfolge sind somit auch fast durchwegs gute.

1. Die Gonokokkämie.

Die schweren Formen der Gonokokkämie kommen verhältnismässig selten vor. Die Erfahrungen sind deshalb an Zahl gering, lauten aber fast durchwegs günstig. In diesem Sinne berichten Eyre und Stewart von einem Falle gonorrhoischer Septikämie, Kutner und Schwenk von zwei Fällen gonorrhoischer Sepsis, Miller von einem Falle schwerer Allgemeininfektion.

Cholzow erzielte in einem Falle von Gonokokkoseptikämie bei schwerem Zustand und hohem Fieber nach Eröffnung des Prostataabszesses und mehrfacher Anwendung von Vakzine Besserung.

Dieulafoy verfügt über zwei Fälle: I. Gonokokkenseptikämie mit ulzeröser Endokarditis und beiderseitiger Bronchopneumonie (im Auswurf Pneumokokken und reichlich Gonokokken) und Pleuritis. Schon nach der ersten Injektion sofortige Besserung, nach weiteren Injektionen völlige Heilung.

II. Gonorrhoea anterior und posterior und multiple Gonarthritiden. Aus dem Blute Gonokokkenreinkulturen zu züchten. Nach Injektionen mit Vakzine schneller Rückgang der Gelenkschwellungen und des Fiebers, Aufhören der Schüttelfröste.

2. Die Endo- und Pericarditis gonorrhoica.

Auch die Endokarditis scheint nach der Beobachtung von Dieulafoy in dem einen seiner Fälle durch die Vakzination günstig beeinflusst worden zu sein. Ebenso berichtet Petersen von einem guten Erfolg in einem Falle.

Bei Perikarditis erzielten Robin und Fiessinger in einem Falle durch Punktion des Perikards, durch Elektrargolinjektionen und Vakzinebehandlung eine Heilung.

3. Die Arthritis gonorrhoica.

Hier berichten fast sämtliche Autoren von günstigen Erfahrungen in der Mehrzahl ihrer Fälle. Die Namen aller dieser Autoren anzugeben, ist bei deren grosser Zahl heute nicht mehr möglich. Meist lassen schon nach der ersten oder zweiten Injektion die Schmerzen nach, die Temperatur fällt ab, die Schwellung des Gelenkes geht zurück und die Beweglichkeit wird freier. Im weiteren Verlaufe kann es zur völligen Resorption des Ergusses, zu gänzlichem Rückgang der Schwellung, zu vollkommen freier Beweglichkeit des Gelenkes und zu vollständiger Heilung kommen. Gegen bereits bestehende Ankylosen ist die Vakzinebehandlung natürlich machtlos.

Diese glänzenden Erfolge werden leider dadurch getrübt, dass die Wirksamkeit der Vakzine nicht in allen Fällen zu diesen gleichmässig günstigen Resultaten führt. Theoretisch lassen sich diese Misserfolge, welche ein grosser Teil der Autoren neben ihren günstigen Erfahrungen



beobachtet hat, dadurch erklären, dass es sich in solchen Fällen entweder um Mischinfektionen oder um rein seröse Ergüsse (Toxine?) gehandelt haben mag. Vielleicht spielen noch andere Momente eine Rolle. Die Zahl der Autoren, welche von einer völligen Erfolglosigkeit der spezifischen Behandlung berichten, ist im Gegensatz zu der Menge der anderen Autoren eine sehr geringe (Bain, Eichhorst, Gaudy, Grünspan und Faroy, Köhler [ein Fall], Stockmann).

Die Überlegenheit der Vakzinebehandlung gegenüber den alten Methoden geht sehr gut aus einer Gegenüberstellung von Gramenitzky hervor: von 138 Fällen, nach der alten Methode behandelt, wurden 11 (7,9%) geheilt, 68 (49,3%) gebessert, 59 (42,8%) ungebessert entlassen. Etwa 5% hatten eine Ankylose. Hingegen ergaben die mit Immunisation behandelten Fälle folgende Resultate: von 55 Fällen wurden 27 (49,1%) geheilt, 27 (49,1%) gebessert, 1 (1,8%) nicht gebessert. Von denselben Patienten, bei denen ausserdem noch die Hyperämiebehandlung angewandt wurde, wurden 39 (70,9%) geheilt und 16 (29,1%) gebessert.

In therapeutischer Beziehung ist somit die Vakzinebehandlung den alten Methoden überlegen, doch empfiehlt sich die Kombination beider Behandlungsarten.

In einem Teile der Fälle ist besonders nach der ersten Injektion eine deutliche Reaktion an den erkrankten Gelenken zu konstatieren. Sie äussert sich in Zunahme der Schmerzhaftigkeit, in Vermehrung der Geschwulst, Rötung der Haut und stärkerer Behinderung der Beweglichkeit. Dabei können sich die gleichzeitig bestehenden Allgemeinerscheinungen (Fieber, Abgeschlagenheit usw.) steigern oder es können solche hinzutreten. Meist treten diese örtlichen und Allgemeinerscheinungen sehr bald (innerhalb der ersten 24 Stunden) auf und sind für gewöhnlich bis zum nächsten Morgen wieder verschwunden. Von manchen Autoren wird der Herdreaktion ein diagnostischer Wert beigelegt. Jedoch tritt diese nicht regelmässig auf (Bruck). Das Fehlen einer örtlichen Reaktion kann somit nicht etwa gegen die Annahme einer gonorrhoischen Ätiologie verwertet werden. Diagnostisch wertvoller ist wohl der positive Ausfall der Herdreaktion.

Vor dem Auftreten von Rezidiven schützt die Vakzination nicht. So beobachtete Hartwell sechs Rezidive, von denen fünf allerdings auf eine neuerliche Infektion von der Urethra aus zurückzuführen waren. Der gleiche Autor berichtet bei frischen Fällen nach der Vakzination das Übergreifen des Prozesses auf andere Gelenke. Doch sind auch diese neuen Affektionen durch weitere Vakzinebehandlung günstig beeinflusst worden.

Ballenger warnt vor Manipulationen an den erkrankten Gelenken gleichzeitig mit der Vakzinierung, da durch beide Massnahmen die Lymphbahnen freigemacht würden und auf diese Weise zuviel Krankheitsstoffe auf einmal in die Zirkulation gebracht werden können. Doch sind wesentliche Schädigungen bisher nicht berichtet.

4. Die Myositis gonorrhoica

wurde nach Löb in zwei Fällen günstig beeinflusst.



5. Die Tendovaginitis gonorrhoica.

Höflick erzielte in zwei Fällen keine Heilung, auch Böhm berichtet einen refraktären Fall.

Dagegen verzeichnen Abulow und Ovantanianz, Alcock, Friedländer, Hecht und Schumacher, ebenso Bruck und Sommer (nach intravenöser Injektion von Arthigon) Erfolge.

6. Die metastatischen gonorrhoischen Augenaffektionen.

Die meisten Erfahrungen beziehen sich auf Erkrankungen der Iris und lauten durchwegs günstig. In diesem Sinne berichten Aronstam, Eyre und Stewart (4 Fälle), Kreibich (13 Fälle), Miropolski, Murell, Shunday, v. Szily, Topolansky (besonders nach intravenösen Injektionen), Ullmann.

Vandegrift sah einen Erfolg bei einer gonorrhoischen Chorioiditis.

Über sonstige gonorrhoische Affektionen des Auges liegen keine Erfahrungen vor.

Schädigungen sind nicht beobachtet. Nur Strebel sah bei gleichzeitig bestehender Arthritis und konjunktivaler und ziliarer Reizung eine Keratitis gonorrhoica nach Reinjektion von Vakzine sich entwickeln.

Nachzuprüfen wäre erst folgende bemerkenswerte Beobachtung von Gorbunoff. Dieser will bei allen möglichen Formen des Trachoms durch Injektion von Gonokokkenvakzine in den Bindehautsack oder subkutan eine sehr rasche und prompte Heilung erzielt haben.

7. Die gonorrhoischen Hautaffektionen.

Little und Douglas, ferner Roark berichten von einer günstigen Beeinflussung einer gonorrhoischen Keratodermie an den Fusssohlen durch Vakzinebehandlung. Armstrong behandelte einen Fall gonorrhoischer Warzen erfolgreich mit Vakzine.

Die therapeutischen Erfolge der Vakzinebehandlung sind zusammenfassend somit am günstigsten in den Fällen von Gonokokkämie und den daran sich anschliessenden Metastasen. Sie treten zahlenmässig am deutlichsten bei der Arthritis gonorrhoica hervor und sind den durch die alten Methoden erreichten Erfolgen unbedingt überlegen. Bei den Komplikationen der Anhangsgebilde des Urogenitaltraktus leistet die Vakzination vor allem in Kombination mit den alten Methoden Gutes, besonders bei der Epididymitis, der Spermatozystitis, ev. auch bei der Prostatitis und bei den weiblichen Adnexerkrankungen. Am unsichersten ist ihre Wirkung bei den oberflächlichen Schleimhauterkrankungen, doch tritt auch hier ihre Wirksamkeit in beschränktem Masse bei der Vulvovaginitis, der Cervicitis und geeigneten Fällen chronischer Urethritis zutage.

Die neuerdings von Bruck und Sommer empfohlene intravenöse Injektion von Arthigon ist in therapeutischer Beziehung der intramuskulären Methode nicht eindeutig überlegen. Wenigstens ist eine solche angebliche Überlegenheit von einem grösseren Teile nachprüfender Autoren nicht anerkannt. So konnten die besseren Erfolge, welche bei der Prostatitis, ja sogar in einem Teile der Fälle von Urethritis



erzielt worden sein sollen, nur teilweise bestätigt werden. Auch die Erfolge bei anderen Komplikationen sind nicht eindeutig bessere als mit der intramuskulären Injektion.

Es hat sich in letzter Zeit gegenüber den früheren zum Teil übertriebenen Erwartungen eine gewisse, teilweise übertriebene Skepsis gegenüber der Wirksamkeit der Vakzine bemerkbar gemacht. Diese ist jedoch nur teilweise berechtigt. Es ist nicht zu bestreiten, dass auch in Fällen gonorrhoischer Arthritis und Epididymitis die Vakzinebehandlung versagen kann. Die Gründe dafür lassen sich nicht immer finden. Mit einer absoluten Verlässigkeit der Vakzinewirkung lässt sich daher selbst in Fällen dieser am besten beeinflussbaren Komplikationen nicht rechnen. Trotzdem bleiben aber die Erfolge in einem grossen Prozentsatz gonorrhoischer Komplikationen unbestritten bestehen und sind diese den Resultaten mit den alten Methoden in einer ganzen Reihe von Fällen unbedingt überlegen.

Die Nebenerscheinungen, welche die Injektion der Vakzine auslösen kann.

Die Einverleibung der Vakzine kann eine Reihe von Erscheinungen auslösen, welche zum Teil abhängig sind von der verschiedenartigen Zusammensetzung der einzelnen Vakzinen und von der Art der Einverleibung, zum Teil jedoch allen Vakzinen in mehr oder minder starkem Grade zukommen. Ich beschränke mich im wesentlichen auf die Erscheinungen, welche nach Verwendung der am meisten gebräuchlichen Vakzinen beobachtet worden sind.

Solche können bei subkutanen und intramuskulären Injektionen zunächst an der Injektionsstelle selbst auftreten. Für gewöhnlich ist die Injektion nicht oder nur wenig schmerzhaft. Gelegentlich kommt es jedoch zu mehr oder minder starken, meist bald wieder vorübergehenden Schmerzen oder es bleibt für die nächsten Tage ein leichtes Druckgefühl an der Einspritzungsstelle bestehen. Nur selten und meist nur bei empfindlichen Kranken (Hagen u. a.) treten stärkere Schmerzen auf, welche gelegentlich die Gehfähigkeit behindern können. Manchmal strahlen diese Schmerzen in den Oberschenkel und in die Lumbalgegend aus (Föckler, Hagen u. a.); sie gehen meist in 1—2 Tagen wieder zurück und bleiben nur ausnahmsweise länger bestehen, so in einem Fall von Dorn, in welchem nach Arthigon die Schmerzen drei Tage anhielten. Weiber scheinen sich im allgemeinen indolenter zu verhalten als Männer (Föckler). Von den verschiedenen Vakzinen verursacht nach den Mitteilungen der Autoren am häufigsten das Arthigon stärkere Schmerzen (Föckler, Köhler, Papée, Rohrbach u. a.).

Nicht selten kommt es auch zur Rötung an der Injektionsstelle und gelegentlich zur Bildung von Infiltraten.

Müller sah bei einem Kranken, welcher stets sehr heftige Stichreaktionen hatte, im Anschluss an eine subkutane Injektion unter der Klavikula ein Ödem der Brust und des Halses mit Anfällen subjektiver Atemnot.

Auch Erytheme bis zu Handtellergrösse sind an den Injektionsstellen beobachtet worden (Dorn, Friedländer und Reiter u. a.). Auch diese schwanden bald wieder.



Müller beobachtete jedesmal nach erneuter Injektion (Menzersches Vakzin) das Wiederaufflammen der Stichreaktion an den alten Einspritzungsstellen.

An weiteren Erscheinungen treten nach der Vakzination solche auf, welche man unter dem Begriff einer Allgemeinreaktion zusammenfassen kann. Sie äussern sich vor allem in einer Erhöhung der Temperatur, welche bald (oft schon nach 6—8 Stunden) einsetzt, verschieden hohe Grade (bis 38, 39 und über 40) erreicht, von Schüttelfrost begleitet sein kann, meist aber bis zum nächsten Tage oder nach 24 Stunden unter kritischem oder lytischem Abfall zurückgeht. Nur ausnahmsweise sind Temperaturen beobachtet, welche länger anhielten (Föckler u. a.). Dorn u. a. beobachteten des öfteren am folgenden Tage Nachreaktionen. In einem Falle sah Dorn nach zweiter Injektion (1,0 Arthigon) nach 48 Stunden eine zwei Tage lang bestehende Temperaturerhöhung auf 39,5—39,7 mit lumbagoähnlichen Schmerzen.

Diese Temperatursteigerungen sind zunächst von der Zusammensetzung der Vakzine abhängig und werden mit Arthigon, wenn man sich an die Brucksche Vorschrift hält, besonders leicht ausgelöst. Bruck erstrebt solche Temperatursteigerungen. Er sah allerdings früher in vorher bestehendem Fieber eine Kontraindikation gegen Verwendung seiner Vakzine. Nachdem aber Arthigon bei leichter Temperaturerhöhung ohne Schaden angewandt worden ist (Farkas, Föckler, Papée u. a.), hat auch Bruck seinen früheren Standpunkt aufgegeben. In vielen Fällen beobachtet man sogar ein nachträgliches Absinken des Fiebers gegenüber der vorher bestehenden Temperaturerhöhung.

Ferner sind die Temperatursteigerungen und die sie begleitenden Nebenerscheinungen abhängig von der Art der Einverleibung. Bei intravenöser Injektion scheinen sie nicht nur regelmässiger aufzutreten, sondern auch stärker auszufallen. In diesem Sinne berichten Habermann, Hamburger, Mondschein, Saynisch, Schumacher (Gonargin), Wischer u. a. In einem Falle von Schumacher blieb eine Temperaturerhöhung auf 39° sieben Tage lang ununterbrochen bestehen (Gonargin). Recht unangenehme Nebenerscheinungen (Kurzatmigkeit, Hustenreiz, Atemnot, unregelmässige und beschleunigte Herzaktion, starke Übelkeit) beobachtete z. B. Arnold u. Hoelzel, Lewinski. Ein Teil der Autoren (Menzer, Reiter u. a.) warnt deshalb vor der intravenösen Anwendung der Vakzine; Lewinski u. a. insbesondere bei erkrankten Zirkulations- und Atmungsorganen, bei schwachen und heruntergekommenen Menschen, Hamburger vor allem bei Kindern.

Weiterhin treten die Temperatursteigerungen sowohl bei intramuskulärer als bei intravenöser Injektion leichter bei schweren Komplikationen der Gonorrhöe als bei unkomplizierter Gonorrhöe auf. Man hat deshalb der Temperatursteigerung eine diagnostische Bedeutung zusprechen wollen, auf deren Wert ich späterhin zurückkomme.

An sonstigen Erscheinungen sind nach der Injektion beobachtet worden: Kopfschmerzen, Niedergeschlagenheit, Mattigkeit, Übelkeit, Magenerscheinungen, Erbrechen, Durchfälle, gelegentlich Herzklopfen, vorübergehende Phosphaturie (Föckler), Herpes labialis (zwei Fälle von Müller). Jedoch waren diese Erscheinungen im allgemeinen recht selten.



In einem Falle beobachtete Dorn nach der zweiten Injektion von Arthigon eine ziemlich beträchtliche Albuminurie, welche nach Aussetzen der Injektionen bald wieder schwand. Sonst hat weder er noch Friedländer, welcher besonders darauf achtete, Albumen im Urin gefunden.

Buteau beobachtete einmal nach Arthigoneinspritzung das Auftreten heftiger Schmerzen an beiden Unterarmen und Händen, ohne dass eine Anschwellung nachweisbar gewesen wäre. Die Gelenkschmerzen hörten mit dem Abfall der Temperatur auf.

Habermann beobachtete in einem Falle von Epididymitis und Prostatitis nach den ersten beiden Injektionen bei starker Allgemeinreaktion (Kopfweh, Schüttelfrost, hohes Abendmaximum) eine ausgesprochene konjunktivale Injektion an beiden Augen, welche er „nach Art der gonorrhoischen metastatischen Konjunktivitis als durch freigewordene Toxine verursacht" erklären will. Ob diese Erklärung richtig ist, ist fraglich.

Löb sah einmal ein „Phenolexanthem" nach Arthigon.

Sehr starke, ja beängstigende Erscheinungen sah Hamburger nach intravenösen Injektionen bei Kindern. „Einige Minuten nach der Injektion klagten die Kinder über Kopfschmerzen und etwas Hitzegefühl, das in einen Schüttelfrost mitunter mit Erbrechen überging. Gleichzeitig Temperaturanstieg bis 39,6, ja bis 40,8, Tachykardie, kleiner weicher unregelmässiger Puls, nach 12—18 Stunden Untertemperatur bis 35,6 und 35,4".

Der gleiche Autor studierte die Schwankungen im Leukozytengehalt des Blutes. „Die Zahl der Leukozyten sinkt nach der Injektion zunächst allmählich ab, vermindert sich während des Schüttelfrostes etwa auf die Hälfte des Anfangswertes, erhebt sich dann wieder, überschreitet gewöhnlich nach etwa 4 Stunden den Anfangswert, 8—9 Stunden nach der Injektion sehen wir eine erhebliche Hyperleukozytose. Bei intramuskulären Injektionen erfolgt die Reaktion im Blutbilde etwas langsamer und mit geringeren Niveaudifferenzen, die Hyperleukozytose ist wenig schwächer."

Ähnlich lauten die Untersuchungsresultate von Brasch:

„1. Nach intravenösen Arthigoninjektionen bei Gonorrhoikern kommt es nach Schüttelfrost zuerst zu relativer Leukopenie, dann zu mehr oder minder ausgesprochener Leukozytose.

2. Nach dem Schüttelfrost ist jedesmal eine allmähliche, im Durchschnitt nach $4^1/_2$ Stunden die Höhe erreichende, mächtige Zunahme der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten zu konstatieren. Gleichzeitig sinkt die Zahl der Lymphozyten um ein Beträchtliches. Die übrigen Zellformen der weissen Blutkörperchen verschwinden fast ganz aus dem Blutbilde.

3. 24 Stunden nach der Injektion sind meist die normalen Leukozytenverhältnisse wiederhergestellt."

An eigentlichen Schädigungen durch die Vakzination sind nur verhältnismässig wenige berichtet.

Zunächst muss hier nochmals auf die Beobachtungen einer Reihe von Autoren hingewiesen werden, nach welchen durch die Vakzination ein Fortschreiten des gonorrhoischen Prozesses (durch antiperistaltische Bewegungen (Schindler, Oppenheim) und dadurch die Entstehung



einer Epididymitis oder Salpingitis, das Übergreifen des Prozesses auf den anderen Nebenhoden oder die Entwicklung einer gonorrhoischen Allgemeininfektion (Buteau) begünstigt oder ausgelöst worden ist. (Vgl. Habermann, Hoffmann u. a.)

Rost berichtet von zwei oder drei Fällen, welche er durch private Mitteilung erfahren hat. In diesen Fällen kamen die Kranken, welche wegen Salpingitis Vakzineinjektionen erhalten hatten, infolge einer sich entwickelnden Peritonitis zum Exitus. Er mahnt deshalb zu grosser Vorsicht in solchen Fällen.

An anderen Schädigungen hat Föckler in zwei Fällen im Anschluss an die Vakzination epileptiforme Anfälle beobachtet.

I. Epididymitis, einige Monate zuvor an meningitischer Erkrankung behandelt. Nach der ersten Injektion in der Nacht und am folgenden Morgen epileptiformer Anfall.

II. Epididymitis, 11,5 Arthigon in zwei Kuren. Einige Tage nach Vollendung der zweiten Kur epileptiformer Anfall. Früher vollkommen gesund.

Auch Fischer teilt einen schweren Anfall zerebraler Erkrankung nach Arthigoninjektionen mit. Eine gleichzeitige syphilitische Patientin erhielt wegen gonorrhoischer Parametritis vier Arthigoninjektionen, steigend von 0,5—2,0 ccm. Nach den beiden ersten traten leichtere, nach der vierten bedenkliche Erscheinungen auf: Schüttelfrost, schlechter Puls, Temperatur bis 40, zeitweiliges Fehlen der Pupillenreaktion, Bewusstseinsstörung, Zuckungen usw. Am anderen Tage wieder Wohlbefinden.

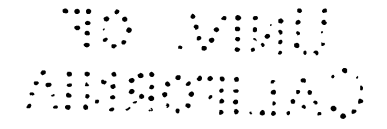
Schliesslich hat Moos bei grösserer Dosis einmal schnell vorübergehende zerebrale Erscheinungen beobachtet.

Diese Beobachtungen sind immerhin nur vereinzelt berichtet und ihre Erklärung nicht absolut eindeutig. Im Falle I von Föckler hat es sich um einen Kranken mit schon vorherbestehender meningitischer Erkrankung gehandelt; in seinem II. Falle trat der Anfall erst einige Tage nach Vollendung der zweiten Kur ein; der Fall von Fischer betraf eine syphilitische Kranke. Immerhin ist es wichtig, solche ev. mögliche Erscheinungen im Auge zu behalten. Jedenfalls empfiehlt es sich die Kranken am Tage der Injektion und am Tage danach unter ärztlicher Aufsicht zu behalten und bei intravenöser Einverleibung sie während dieser Zeit Bettruhe wahren zu lassen.

Nach Arthigon sind die Nebenerscheinungen nicht nur häufiger, sondern auch stärker. Man wird deshalb bei der Wahl der Vakzine den allgemeinen Gesundheitszustand berücksichtigen müssen, um nach unseren bisherigen Erfahrungen Schädigungen zu vermeiden. Die intravenöse Injektion, besonders von Arthigon löst zweifellos schwerere Allgemeinerscheinungen aus und ist ihre Verwendung daher nicht bedingungslos zu empfehlen.

Um die Nebenerscheinungen zu vermeiden, hat Nicolle eine sog. „atoxische“ Vakzine hergestellt, deren Vorzüge in grosser Haltbarkeit und starker Wirksamkeit bei Vermeidung lokaler und allgemeiner Reaktionen bstehen soll. Nach Pérez-Grande, welcher gegen Nicolle Prioritätsansprüche erhebt, besteht die Vakzine aus Kulturen verschiedener zum Teil vorher nicht bekannter Phasen des Gonokokkus.





Nachprüfungen liegen bisher nur in geringer Zahl vor (so von Chantemesse, Comby und Condat, Müller und Bender, Remlinger, Siredey).

Der diagnostische Wert der Vakzination.

Schon bei Besprechung der therapeutischen Erfolge der Vakzinebehandlung ist darauf hingewiesen worden, dass es bei einer ganzen Reihe von Fällen kurz nach der Injektion (meist innerhalb der ersten 12—24 Stunden), zumal nach der ersten Injektion von Vakzine zu einer Reaktion am kranken Gewebe kommen kann. Diese Herdreaktion ist am häufigsten beobachtet bei Arthritis, Epididymitis und weiblichen Adnexerkrankungen. Ihr Auftreten wird von einer Reihe von Autoren in diagnostischer Beziehung als spezifisch angesehen. Doch sind auch Fälle beschrieben, in welchen es an nichtgonorrhoischen Erkrankungsherden zu einer örtlichen Reaktion gekommen sei. Eine solche sah z. B. Fromme in einem Falle eines Myoms bei einer Virgo. Daraus ergibt sich, dass die Herdreaktion zwar in dem grösseren Teil der Fälle einen spezifischen Charakter trägt; eine absolute Verlässlichkeit insoweit, dass darauf allein die Diagnose gestellt werden könnte, dürfte jedoch in dem positiven Ausfall der Herdreaktion nicht gegeben sein (Altmann, Fromme, Neu, Simon u.a.). Diese darf vielmehr nur als ein diagnostisches Unterstützungsmittel neben den klinischen Anhaltspunkten und dem bakteriologischen Befund verwertet werden, wenn man nicht in diagnostische Irrtümer verfallen will. So gut wie gar nicht zu verwerten ist der negative Ausfall der Herdreaktion. In einer ganzen Reihe zweifellos gonorrhoischer Erkrankungen tritt eine solche — wenigstens objektiv wahrnehmbar — nicht in Erscheinung.

Gänzlich unzuverlässig ist die sog. Stichreaktion, d. h. eine Reaktion, welche am Orte der subkutanen oder intramuskulären Injektion beobachtet werden kann und gegebenenfalls in Rötung der Haut und Schwellung des Unterhautzellgewebes besteht.

Man hat weiterhin versucht, eine kutane Reaktion anzustellen. Derartige Versuche sind von Aronstam, Bruck, Eising, Gerschun und Finkelstein, Giorgis, Irons, Köhler u. a. gemacht worden. Ein Teil dieser Untersuchungen sowie die Nachprüfungen von Brandweiner und Hoch, Dmitrijew (in 112 Fällen durchwegs negativ), Lederer, Sakaguchi und Watabiki, Simon u. a. führten jedoch zu dem Ergebnis, dass diese Reaktion keinen zuverlässig spezifischen Charakter trägt. Sehr genau ist die Frage der Spezifität besonders von Brandweiner und Brandweiner und Hoch studiert worden. Sie kommen zu folgendem Resultat: 1. Bei unkomplizierter und komplizierter Gonorrhöe sind Stichreaktionen mit autogenen Vakzinen bei gleicher Dosis quantitativ stärker als solche mit monovalenten und polyvalenten allogenen Vakzinen. 2. Kutireaktionen und Stichreaktionen sind diagnostisch nicht zu verwerten.

Menzer meint, dass auch Gruppenreaktionen bei der Kutireaktion Täuschungen verursachen können.

Ziemann will bei chronischer Gonorrhöe des Weibes in 60,5 % der Fälle (38) durch Einträufeln einer Gonokokkenvakzine in den Kon-



junktivalsack eine leicht entzündliche Rötung beobachtet haben, welche bei frischen Fällen (3) und nichtgonorrhoischen Kranken nicht auftrat. Diese Untersuchungen bedürfen weiterer Nachprüfung.

Vorläufig können derartige Reaktionen diagnostisch kaum verwertet werden.

Weiterhin können nach der Vakzination Erscheinungen auftreten, welche bereits oben unter dem Begriffe einer Allgemeinreaktion zusammengefasst worden sind. Sie äussern sich vor allem in einer Erhöhung der Temperatur. Diese Temperatursteigerungen treten nicht gleichmässig bei Verwendung jeder einzelnen Vakzine und selbst nach Arthigon, wo sie am häufigsten beobachtet worden sind, nicht regelmässig in jedem, selbst kompliziertem Falle auf. Das Fehlen dieser Erscheinungen schliesst somit den gonorrhoischen Charakter der zu diagnostizierenden Erkrankung nicht mit Sicherheit aus.

Der positive Ausfall der Reaktion ist, worauf bereits oben hingewiesen worden ist, von der Herstellung der Vakzine, von der Art der Einverleibung und von dem Charakter der gonorrhoischen Erkrankung abhängig und tritt besonders bei schweren Komplikationen deutlich hervor. Daneben können auch individuell begründete Momente eine Rolle spielen (Schindler). Es haben somit eine ganze Reihe von Faktoren einen Einfluss auf das Zustandekommen und den Charakter der sich entwickelnden Temperatursteigerung. Ihre diagnostische Verwertbarkeit ist unter diesen Umständen von vornherein beschränkt und man wird deshalb der Ansicht jener Autoren, welche in der Temperatursteigerung allein und in jedem Falle ein diagnostisches Merkmal erkennen wollen, mit berechtigter Skepsis gegenüberstehen. Auch bei Nichtgonorrhoikern können nämlich die Temperatursteigerungen gelegentlich eine beträchtliche Höhe erreichen (Bruhns u. a.). Eine Reihe von Autoren sucht daher durch Beschränkungen spezifische und unspezifische Temperatursteigerungen voneinander zu trennen. Rost und Runge legen der Allgemeinreaktion nur einen gewissen diagnostischen Wert bei. Fromme und Simon wollen nur eine Temperatursteigerung von mindestens 1° nach 0,5 bis 1,0 Arthigon als spezifisch anerkennen; die Reitersche Vakzine hält Fromme nach dieser Richtung hin überhaupt nicht für diagnostisch verwertbar. Nach Kyrle und Mucha sind Temperatursteigerungen von 1,5 bis 2,0 von diagnostischer Bedeutung, da sie bei Gesunden viel kleiner ausfielen.

Bruck hat versucht eine Reihe der anderen Faktoren auszuschalten und die diagnostische Verwertbarkeit auf eine einheitliche Basis zu bringen. Er verwendet zu diesem Zwecke nur Arthigon, und zwar in intravenöser Einverleibung. Temperaturerhöhungen von 1,5—2,0 sind nach seiner Meinung dabei diagnostisch bedeutsam. Einzelne Autoren, wie Lewinski u. a., in letzter Zeit Arnold u. Hoelzel, teilen den Standpunkt Brucks. Jedoch fehlen auch hier bei Gonorrhoikern in einzelnen Fällen Temperatursteigerungen (Böters, Kyrle und Mucha) und können auch bei Nichtgonorrhoikern und klinisch zweifelhaften Fällen einmal diese Höhe erreichen (Arnold und Hoelzel, Bruhns). Nach Leszlenyi und Winternitz spricht aus dem gleichen Grunde selbst nach intravenöser Injektion eine Temperatursteigerung über 1,5 nur mit einiger Wahrscheinlichkeit für Gonorrhöe. Auch Frühwald



möchte den mikroskopischen Gonokokkennachweis daneben nicht entbehren. Habermann vermisst vor allen Dingen die von Bruck und Sommer als charakteristisch angesprochene Doppelzacke. Sie kommt nach seinen Untersuchungen nur relativ selten vor und ist nach seiner Meinung nur teilweise spezifisch und diagnostisch kaum verwertbar. Er hält vielmehr eine fieberhaft erhöhte Abendtemperatur und die ev. Fortdauer des Fiebers bis zum nächsten Tage für charakteristisch. Stümpke bestätigt im wesentlichen die Beobachtungen. Dagegen sprechen Arnold und Hoelzel „dem Auftreten der Doppelzacke im Sinne Brucks und Sommers, welche sie in ca. $^2/_3$ ihrer sicheren Gonorrhöefälle beobachtet hatten, eine für die Diagnose beachtenswerte Rolle" zu.

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen lassen somit einen einheitlichen Schluss nicht zu. Ein grosser Teil der Allgemeinreaktionen, besonders nach intravenöser Injektion nach der Vorschrift Brucks trägt zweifellos einen spezifischen Charakter. Doch genügen die bisherigen Kriterien nicht, um die spezifischen Reaktionen mit Sicherheit von den unspezifischen abzutrennen. Die Allgemeinreaktion lässt somit ebenso wie die Herdreaktion nur einen diagnostischen Wahrscheinlichkeitsschluss zu, zur Sicherung der Diagnose reicht sie allein nicht aus. Bei gleichzeitigem Auftreten von Herd- und Allgemeinreaktion steigert sich der Grad der Wahrscheinlichkeit.

Der diagnostische Wert der Vakzine ist daher auch heute noch als ein beschränkter anzusehen.

Wenn wir unsere bisherigen Erfahrungen mit der Gonokokkenvakzine zusammenfassen, so läßt sich sagen, dass sie nicht nur in theoretischer Beziehung unsere Kenntnis vertieft, sondern auch in praktischer Beziehung uns um ein wertvolles Heilmittel bereichert hat. Übertriebene Erwartungen haben sich allerdings ebensowenig erfüllt wie ein übertriebener Skeptizismus berechtigt erscheint. Die Anwendung richtig hergestellter Vakzine ist im grossen und ganzen als unschädlich anzusehen. In diagnostischer Beziehung kann sie uns in manchen Fällen im Verein mit den anderen klinischen Untersuchungsmitteln ein diagnostisches Hilfsmittel sein. In therapeutischer Beziehung kaun sie uns in einer ganzen Reihe von Fällen neben den anderen therapeutischen Massnahmen die wertvollsten Dienste leisten.

Literatur.

1. Abulow und Ovantanianz, Russ. Zeitschr. f. Haut- und Geschlechtskrankh. 1914, Heft 1. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1526.
2. Albers, Amer. Journ. of Derm. 1911, July. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 963.



3. Alcock, Lancet, 26. IV. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1955.
4. Altmann, Ärztl. Ver. Frankfurt a. M. 23. X. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2766. — Wiss. Ver. am städt. Krankenh. Frankfurt a. M. 10. IX. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2652.
5. Arnold und Hoelzel, Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 38.
6. Aronstam, Journ. of Amer. Assoc. 1908. Ref. Monatschr. f. prakt. Derm. Bd. 48, S. 75 und Arch. f. Derm. Bd. 97, S. 142. — The urolog. and cutan. Rev. Aug. 1913. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 117, S. 433.
7. Armstrong, Lancet, 17. V. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 117, S. 769.
8. Arning, 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119.
9. Asch, Deutsche Gesellsch. f. Urol. IV. Kongr. in Berlin. Ref. Zeitschr. f. Urol. 1914, Beiheft 1.
10. de Azua, Soc. esp. de Derm. y Sif. Okt. u. Nov. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 886.
11. Baginsky, Ver. f. inn. Med. 9. II. 1914. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 778.
12. Bain, Brit. med. Journ. 30. XII. 1911. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 135.
13. Ballenger, Journ. of Amer. Assoc. 30. V. 1908. Ref. Derm. Zentralbl. 1909, S. 82. — New York med. Journ. 3. VII. 1909. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 50, S. 319.
14. Bardach, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 47.
15. Becker, Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 35.
16. Beckwith, Practit. April 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 105, S. 355.
17. Blaschko, Berl. derm. Gesellsch. 14. II. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 108, S. 264.
18. Boas und Wulff, Hosp. stid. 1910, Nr. 27. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910, S. 1775 u. Arch. f. Derm. Bd. 108, S. 365.
19. Böhm, Ther. Gaz. January 1912. Ref. Derm. Wochenschr. Bd. 55, S. 1040.
20. Böters, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 39.
21. Bonnamour, Lyon méd. 1912.
22. Brändle, Med. Klin. 1912, Nr. 11.
23. Brandweiner, 85. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. 119. — Med. Klin. 1913, Nr. 43.
24. Derselbe und Hoch, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 22. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1284. — Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 32. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, s. 1849.
25. Brasch, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 47.
26. Brougthon und Alcock und Tzanik, Sem. méd. 1913, Nr. 30. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 580.
27. Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 11. — Med. Klin. 1910, Nr. 20. — Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 49. — Med. Klin. 1913, Nr. 39. — Med. Sekt. d. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kult. 17. X. 1913. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 2575. — 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. 119. — Med. Klin. 1914. Nr. 2.
28. Derselbe und Sommer, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 22.
29. Bruhns, 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Arch. f. Derm. 119. — Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 2.
30. Buka, Amer. Journ. of Derm. 1911, Febr. Ref. Arch. f. Derm. 112, S. 963.
31. Burzi, Giorn. it. d. mal. ven. e d. pelle 1912, Nr. 5. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 515.
32. Buteau, Gyogyasc. 1912, Nr. 70. Ref. Derm. Wochenschr. Bd. 55, S. 1819. — Wien. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40. — Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1999.
33. Butler und Long, Journ. of Amer. Assoc. 7. III. 1908. Ref. Derm. Zeitschr. 1909, S. 70.



34. Carmalt, Jones, Roy. Soc. of Med. Febr. 1914. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 1500.
35. Chantemesse, Soc. méd. des hôp. 1. V. 10. Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1914. S. 1654.
36. Cholzow, Zeitschr. f. Urolog. 1911, Nr. 12. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 569. — Beitr. z. klin. Chir. Bd. 89, Heft 2 u. 3. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 779.
37. Churchill und Soper, Journ. of Amer. Assoc. 1908. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 48, S. 74.
38. Cohn, Deutsche Gesellsch. f. Urol. IV. Kongr. in Berlin. Ref. Zeitschr. f. Urol. 1914, Beih. 1.
39. Comby und Condat, Soc. méd. des hôp. 1. V. 1914. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 1653.
40. Comma, Jap. Zeitschr. f. Derm. u. Urolog. 1912, Nr. 2. Ref. Arch. f. Derm. 112, S. 578.
41. Cruveilhier, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 32. — Lancet. 8. XI. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1135. — Bull. méd. 1913, Nr. 61. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 574. — Compt. rend. h. Sé. Soc. Biol. 75, S. 2, 416 u. 523. Ref. Derm. Zentralbl. 1913/14, S. 52, 118 u. 151.
42. Cunningham, Transact. of the Congr. of Amer. phys. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 63.
43. Dembska, (Dembskaja) 82. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. 104, S. 319. — Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 51. — Now. w. med. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910, S. 1341. — Russk. Wratsch. 1911, Nr. 39. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2759.
44. Dieulafoy, Presse méd. 1909, Nr. 40. Ref. Derm. Zeitschr. 1910, S. 221.
45. Dmitrijew, Wratsch Gazeta 1913, Nr. 19. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1623.
46. Dopter und Pauron, Acad. de méd. 24. X. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 108. — Bull. méd. 1913, Nr. 85. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 574.
47. Dorn, Derm. Wochenschr. Bd. 54.
48. Drobini, Rev. clinique d'urolog. Mai 1913. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 1010.
49. Drobny, Wratsch. Gaz. 1912, Nr. 24. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 665.
50. Eising, Med. Record. 1. VI. 1912. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 64.
51. Eichhorst, Gesellsch. d. Ärzte d. Kantons Zürich. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 538.
52. 'Emery, Roy Soc. of Med. 23. V. bis 22. VI. 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 21.
53. Erlacher, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 3.
54. Eyre und Stewart, Lancet. 10. VII. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 1327 u. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 50, S. 561.
55. Farbach, Med. Rec. 1912, April. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 479.
56. Farkas, Orv. Hetil. 1912, Nr. 39. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 62. — Pest. med. chir. Presse 1912, Nr. 46. — Zeitschr. f. d. ges. Ther. 31,2. Ref. Derm. Zeitschr. 1913, S. 933 u. Arch. f. Derm. 117, S. 253.
57. Fetzer, Ver. f. wiss. Heilkunde. Königsberg. 2. III. 1914. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 1594.
58. Feuerstein, Tyg. Lek. 1911, Nr. 35 u. 36. Ref. Derm. Zeitschr. 1912, S. 295.
59. Finger, Wien. med. Wochenschr. 1914, Nr. 17. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 1031.
60. Fischer, Derm. Wochenschr. 1913, Nr. 29.



61. Fischl, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 7. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 619.
62. Föckler, Derm. Wochenschr. Bd. 55.
63. François, Arch. Urol. de la Clin. de Nécker I, 3. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 614.
64. Fränkel, Russ. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. März u. April 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 110, S. 554.
65. Frank, Deutsche Gesellsch. f. Urolog. 4. Kongr. in Berlin. Ref. Zeitschr. f. Urol. 1914, Beih. 1.
66. Freund, Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 25. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1732.
67. Friedländer, Berl. derm. Gesellsch. 1910, 14. II. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 108, S. 265.
68. Derselbe und Reiter, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34 u. 36.
69. Frohnstein (Fronstein), Med. Obosr. 1913, Nr. 3. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1624. — Rev. clin. d'urologie. Juli 1913. Ref. Derm. Zentralbl. 1913/14, S. 244.
70. Fromme, 14. Vers. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn. Ref. Med. Klin. 1911, S. 1834. — Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 21.
71. Frühwald, Med. Klin. 1913, Nr. 44. — 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. 119.
72. Gaudy, Deutsche Ärztezeitg. 1911, Nr. 16. Ref. Arch. f. Derm. 112, S. 752.
73. Gennerich, Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 29.
74. Gerschun und Finkelstein, Wratsch. Gaz. 1912, Nr. 40. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 65. — Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 37 u. 39.
75. Gibbon, Dublin. Journ., Juni 1913. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 576. — Med. Press. a. Cir. 9. IV. 1913. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 576.
76. Giorgis, Gazz. osped. e clin. 1912, 116. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 554.
77. Göbel, Bruns Beitr. 91, H. 3. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 1591.
78. Gorbunoff, Wratsch 1911, Nr. 23. Ref. Med. Klin. 1912, S. 246.
79. Gramenitzky, Bruns Beitr., Bd. 89, 2 u. 3. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 1189.
80. Grouven, Ver. d. Ärzte Halle. 26. VII. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2639.
81. Grünspan, und Faroy. Gaz. d. hôp. 1910, Nr. 26. Ref. Dermat. Zeitschr. 1910, S. 871.
82. Guggisberg, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 22.
83. Habermann, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8 u. 9.
84. Hamburger, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 15. — Ver. f. inn. Med. 9. II. 1914. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 777.
85. Hamilton, Journ. of Amer. Assoc. April 1910. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910, S. 911 u. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 599 u. Arch. f. Derm. Bd. 105, S. 356.
86. Derselbe und Cooke, Journ. inf. dis. Mai 1908. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 95, S. 143.
87. Hansteen, Arch. f. Derm. Bd. 106.
88. Harris, Roy. Soc. of Med. 23. V. bis 22. VI. 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 20.
89. Harrison, Lancet. 13. II. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1135. — Lancet. 15. X. 1913. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 2429.
90. Hartwell, Publ. Massachusetts Gen. Hosp. Okt. 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 605.



91. **Hauser**, Arch. f. Gyn. Bd. 100, 2. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1077.
92. **Hecht**, Derm. Wochenschr. Bd. 57, H. 46.
93. **Derselbe und Klausner**, Ver. deutsch. Ärzte. Prag. 10. II. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 604. — Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20.
94. **Hedén**, 2. Kongr. d. Nord. Derm. Forening. Ref. Derm. Zeitschr. 1913, S. 1113. — Derm. Wochenschr. Bd. 57, H. 37.
95. **Heinsius**, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Nr. 33. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 62. — Berl. med. Gesellsch. 8. V. 1912. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1051.
96. **Hermans**, Med. Klin. 1914, Nr. 10.
97. **Heymann und Moos**, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 37, H. 5. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1728.
98. **Hirschfelder**, Journ. of Amer. Assoc. 5. IV. 1913. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 579.
99. **Höflick**, Spit. ärztl. Gesellsch. 5. II. 1913. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 558.
100. **Hoffmann**, 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. 119.
101. **Holliday**, New-York. med. Journ. 7. XII. 1912. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 575.
102. **Horwitz**, Amer. Assoc. of gen.-ur. Surg. Mai 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 754.
103. **Hustin und Wiener**, La clinique. Ref. Arch. f. Derm. 117, S. 253.
104. **Jack**, Glasg. med. Journ. 7. IV. 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 51, S. 41 u. Arch. f. Derm. Bd. 105, S. 353.
105. **Jakolew und Jasnitzky**, Russ. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Juni 1911, Nr. 6 u. 7. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2577. Med. Klin. 1912, S. 246 u. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 293.
106. **Jamieson**, Ther. Gaz. Mai 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 35.
107. **Jarvis**, Presse méd. 1911, Nr. 19. Ref. Derm. Zeitschr. 1911, S. 197.
108. **Jenckel**, Alton. ärztl. Ver. 8. XI. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 498.
109. **Iljinsky**, Med. Obosr. 1913, Nr. 21. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 497.
110. **Irons**, Journ. of. Inf. 1908, Nr. 3. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 71. Journ. of Amer. Assoc. 30. III. 1912. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 823 u. Arch. f. Derm. Nr. 115, S. 478.
111. **Juliusberger**, 82. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 320.
112. **Kallós**, Allg. med. Zentralztg. 1912, Nr. 33. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1760.
113. **Keil**, Prag. med. Wochenschr. 1913, Nr. 34. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2693.
114. **Kingsbury**, New-York. Acad. d. Med. 4. IV. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 871.
115. **Klause**, Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 39.
116. **Kleipool**, Tijdschr. v. Geneesk. 1913, Nr. 22. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 2572.
117. **Klingmüller**, Über die Behandlung der Gonorrhöe des Mannes. Ref. Derm. Zentralbl. 1912, S. 302.
118. **Köhler**, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 44.
119. **Komarowsky**, Ther. Obosr. 1913, Nr. 14. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2810.



120. Kreibich, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 49. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 2572.
121. Kreisel, Journ. of Amer. Assoc. 11. V. 1912. Ref. Derm. Wochenschr. Bd. 55, S. 1824.
122. Kretschmer, Ther. Gaz. 1913. I. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 574.
123. Kutner und Schwenk, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1911, Sept. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 476. — Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. IX. Ref. Arch. f. Derm. 117, S. 536. — Hufelandische Gesellsch. 15. II. 1912. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 666.
124. Kyrle und Mucha, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 43. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2536.
125. Lake, Journ. of Amer. Assoc. Vol. 54, Nr. 8. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 51, S. 36.
126. Lederer, Wien. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40. Ref. Deutsche med. Wochenschrift 1912, S. 1999 u. Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2472.
127. Lehmann, Berl. med. Gesellsch. 8. V. 1912. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1051.
128. Lehr, Journ. of Amer. Assoc. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 469.
129. Lesser, Berl. derm. Gesellsch. 14. II. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 108, S. 265.
130. Leszlenyi und Winternitz, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 8. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 670.
131. Lewin, 82. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 319.
132. Lewinski, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 50.
133. Lisnyai, Spit. ärztl. Gesellsch. 5. II. 1913. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 558.
134. Little und Douglas, Roy. Soc. of med. 19. X. 1911. Ref. Derm. Wochenschr. Bd. 54, S. 207.
135. Löb, 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119.
136. London, Amer. Journ. of Surg. Nov. 1912. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 1217.
137. Loxton, Brit. Med. Journ. 27. II. 1909. Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1909, S. 688.
138. Lydston, Journ. of Amer. Assoc. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 108, S. 361.
139. Maier, Ther. Gaz. Aug. 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 599.
140. Mainini, Presse méd. 1909, Nr. 5. Ref. Derm. Zeitschr. 1910, S. 221.
141. Marcus, 2. Kongr. d. Nord. Derm. Forening. Ref. Derm. Zeitschr. 1913, S. 1113.
142. Mauté, Journ. d. prat. 1909, Nr. 32. Ref. Derm. Zeitschr. 1910, S. 218 u. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 51, S. 35. — Journ. d. prat. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 475.
143. Menzer, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 46. — Ver. d. Ärzte, Halle. 26. VII. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2638. — Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 2. — Klin. ther. Wochenschr. 1912, Nr. 35. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 117, S. 252. — Med. Klin. 1913, Nr. 33. — 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119.
144. Merkuriew und Silber, Russk. Wratsch 1911, Nr. 6. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1415 u. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 646 u. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 63. — Klin. ther. Wochenschr. 1911, Nr. 28. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 754.
145. Michaelis, Deutsche Gesellsch. f. Urologie. 4. Kongr. in Berlin. Ref. Zeitschr. f. Urol. 1914, Beih. 1.
146. Miller, Glasg. med. Journ. April 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm.



Bd. 51, S. 142. — The urol. and cutan. Rev. Juni 1913. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 1362.
147. Miropolski, Russ. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 33, Nr. 3. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 199.
148. Mittendorf, Med. Rec. 1913, Nr. 10. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1224.
149. Mondschein, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 14. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1414.
150. Moos, Gynäk. Gesellsch. z. Breslau. 11. II. 1913. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1122. — Monatsschr. f. Geburtsh. Bd. 39, 3. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 781.
151. Morrow and Bridgeman, Journ. of Amer. Assoc. 25. V. 1912. Ref. Derm. Wochenschr. 1913, S. 66.
152. Mucha, 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119.
153. Müller, Med. Klin. 1912, Nr. 43. — 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119. — Ver. f. inn. Med. Berlin. 9. II. 1914. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 777.
154. Derselbe und Bender, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 30.
155. Mulzer, Deutsche militärärztl. Zeitschr. Nr. 18. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914. S. 1538.
156. Murell, Edinb. med. Journ. Okt. 1910. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 590 u. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 604. — Practit. Jan. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 1080.
157. Nakano, Zeitschr. f. Urolog. Bd. 7, H. 7. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1477.
158. O'Neil, Transact. of the congr. of Amer. Phys. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 63.
159. Neisser, 82. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 320.
160. Neu, Nat. hist. Ver. Heidelberg. 30. VII. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2760. — Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 37, 2.
161. Nicolle, 17. Vers. d. Ver. franz. Urolog. 8.—11. X. 1913. — Acad. des Sciences. 6. X. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2764. — Gaz. d. hôp. Nr. 120, 1913. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 149.
162. Nicolle und Blaizot, Compt. rend. h. sé. Acad. Scienc. 157, p. 551. Ref. Derm. Zentralbl. 1913/14, S. 244. — Journ. d'urolog. méd. et chirurg. 4,5. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 92.
163. Odstrçil, Cas. lek. cesk. Nr. 18. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 950.
164. Oppenheim, Wien. klin.-ther. Wochenschr. 1913, Nr. 38. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 155. — 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119.
165. Orlowski, Zeitschr. f. Urolog. Bd. 7, H. 11. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 2534.
166. Mc Oscar, Lancet. 20. XI. 1909. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 2188.
167. Pässler, Klin. ther. Wochenschr. 1913, Nr. 9. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 574.
168. Papée, Lwowsk. tyg. lek. 1912. Ref. Arch. f. Derm. 115, S. 478.
169. Pérez-Grande, Zeitschr. f. Urologie. Bd. VIII. Heft 11.
170. Piechulik, Greifswald. med. Ver. 26. I. 1912. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 781.
171. Reber, Inaug.-Diss. Bern. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 209.
172. Reiter, Berl. derm. Gesellsch. 14. II. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 108, S. 265. — Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 6. — Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 43 u. 45, 47 u. 48. — 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref.



Arch. f. Derm. Bd. 119. — Deutsche Gesellsch. f. Urolog. 4. Kongr. in Berlin. Ref. Zeitschr. f. Urolog. 1914, Beih. 1.
173. Remlinger, Compt. rend. h. sé. Soc. Biol. 75, p. 384. Ref. Derm. Zentralbl. 1913/14, S. 182.
174. Renisch, Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 38.
175. Riebe, Deutsche militärärztl. Zeitschr. Nr. 13. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 1539.
176. Ritchie, Edinb. med. Journ. Jan. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 1136.
177. Roark, Journ. of Amer. Assoc. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 486.
178. Robin und Fiessinger, Bull. d. hôp. 1912, p. 802. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 117, S. 250.
179. Rohrbach, Derm. Zeitschr. 1912.
180. Romme, Presse méd. 1908, Nr. 10. Ref. Monatsheft f. prakt. Derm. Bd. 49, S. 81.
181. Rost, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 13.
182. Roth, Deutsche Gesellsch. f. Urolog. 4. Kongr. in Berlin. Ref. Zeitschr. f. Urolog. 1914, Beih. 1.
183. Runge, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 43.
184. Rygier, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 50.
185. Sabella, Bull. d. R. un. med. di Roma Bd. 39, 3—4. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 117, S. 638. — Clinica dermosifilopat. d. R. Univ. di Roma 1913. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 117, S. 135.
186. Sachs, Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 47. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 2479. — 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119.
187. Sakaguchi und Watabiki, Derm. Wochenschr. Bd. 54.
188. Sakarune und Yasagi, Mitteil. d. med. Gesellsch. zu Osaka 1909. Ref. Monatsheft f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 34.
189. Saynisch, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 40.
190. Schindler, 82. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 319. — Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 31 u. 40. — Berl. derm. Gesellsch. 14. II. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 108, S. 265. — Derm. Zentralbl. 1913. Nr. 5—7.
191. Schmidt, Transact. of the congr. of Amer. Phys. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 63.
192. Schmitt, A., Phys. med. Gesellsch. Würzburg. 20. VII. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1846. — Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 41. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 29. — Med. Klin. 1913, Nr. 31 u. 32.
193. Scholtz, Ver. f. wiss. Heilk. Königsberg. 2. III. 1914. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914. S. 1594.
194. Schumacher, Derm. Zeitschr. Bd. 20. — Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 44.
195. Schultz, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 50.
196. Bodley Scott, T. und G., Lancet. 21. IX. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 887.
197. Sellei, Med. Klin. 1911, Nr. 36. — Orv. Het. Nr. 29. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 1622.
198. Semenow, Russk. Wratsch. 1913, Nr. 8. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1015. — Zeitschr. f. Urolog. Bd. 7, H. 5. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1068. — Presse méd. 1914, Nr. 15. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914.
199. Seto, Japan. Zeitschr. f. Derm. u. Urolog. 1913, 3. Ref. Derm. Zentralbl. Bd. 16, S. 309.



200. Shivdas, Journ. of Vacc. Ther. 1912, März. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1119.
201. Shunday, Ann. of Ophth. Ref. Derm. Zeitschr. 1913, S. 178.
202. Simon, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 10. — Nat. hist. med. Ver. Heidelberg. 30. VII. 1912. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1912. S. 1913. — Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2760 u. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 2439.
203, Siredey, Soc. méd. des hôp. 1. V, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 1654.
204. Slingenberg, Arch. f. Gynäk. Bd. 96, Nr. 2. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1242. — Zentralbl. f. Gynäk. 1913, Nr. 38 u. 39. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2298.
205. Soeter, Spit.-ärztl. Gesellsch. 5. II. 1913. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 558.
206. Sommer, Arch. f. Derm. Bd. 118.
207. Spaulding, Journ. Amer. med. Rec. 5. IV. 1913. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 117, S. 536.
208. Ssowinsky, Russk. Wratsch 1910, Nr. 20. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 64. — Przegl. lek. 1911, Nr. 28. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 118, S. 612 u. Derm. Zeitschr. 1912, S. 291.
209. Stein, 82. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 320.
210. Steinitz, Ther. d. Gegenw. Bd. 54, Nr. 8. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2318.
211. Stern, Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kult. 1. III. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1523.
212. Sternberg, Gynäk. Rundschau, Juni, Nr. 19. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2522.
213. Stockmann, Brit. med. Journ. 2. XII. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 946.
214. Strassberg, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1469.
215. Strevel, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 26.
216. Stuempke, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 49.
217. Swinburne, Transact. of the congr. of Amer. Phys. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 63. — Med. Rec. 26. V. 1912. Ref. Derm. Wochenschr. Bd. 55, S. 1825.
218. v. Szily, Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 24.
219. Tedesko, Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien. 30. I. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 388.
220. Thomas, Journ. of Amer. Assoc. 29. I. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910, S. 425.
221. Tièche, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1912, Nr. 5.
222. Topolanski, K. k. Gesellsch. d. Ärzte, Wien. 21. XI. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2818.
223. Turubinev, Ver. d. Ärzte d. Mjassnitzki Krankenh. zu Moskau. 22. I. 1914. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 352.
224. Tuttle, Med. Rec. 1910. März. Ref. Monatshefte f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 647.
225. Ullmann, Wien. derm. Gesellsch. 25. X. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 7—85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119.
226. Urpani, Ver. d. Mil.-Ärzte. Wien. 22. XI. 1913. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 678.
227. Vandegrift, Journ. of Amer. Assoc. 1912, Nr. 23. Ref. Derm. Zeitschr. 1913, S. 178.



228. Van de Velde, 14. Vers. d. deutsch. Gesellsch. f. Gynäk. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1471. — Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 1912. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1001. — Tijdschr. v. Gen. 1912. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 678.
229. v. Veress, Derm. Wochenschr. 1913, Nr. 11.
230. Volk, Deutsche Gesellsch. f. Urolog. 4. Kongr. Ref. Zeitschr. f. Urolog. 1914, Beih. 1.
231. Warner, Roy. Soc. of med. 22. V. bis 23. VI. 1910. Ref. Monatsschr. f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 21.
232. Wassermann, Deutsche Gesellsch. f. Urolog. 4. Kongr. in Berlin. Zeitschr. f. Urolog. 1914, Beih. 1.
233. Watabiki und Sakaguchi, Japan. Zeitschr. f. Derm. u. Urolog. 1911. Ref. Derm. Zentralbl. 1912, S. 55.
234. Weinstein, Ther. Obosr. 1909, Nr. 18. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 762. — Ther. Obosr. 1912, Nr. 12. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 665.
235. Weisz, Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 32. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1655.
236. White, Roy. Soc. of Med. 22. V. bis 22. VII. 1910. Ref. Monatshefte f. prakt. Derm. Bd. 52, S. 20.
237. Derselbe und Eyre, Lancet 1909. 5. VI. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 1114 u. Monatshefte f. prakt. Derm. Bd. 51, S. 143.
238. Winokurow und Wainstein, Ther. Obosr. 1913, Nr. 6. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1624.
239. Wischer, Derm. Wochenschr. 1914, Nr. 4.
240. Wolfsohn, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 33. — Berl. med. Gesellsch. 30. X. 1912. Ref. Med. Klin. 1912, S. 1849. — Mitt. a. d. Grenzg. d. Med. u. Chir. Bd. 27, H. 1. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 149.
241. Wossidlo, Deutsche Gesellsch. f. Urolog. 4. Kongr. in Berlin. Ref. Zeitschr. f. Urolog. 1914, Beih. 1.
242. Young, Virg. med. Monthly. 24. VI. 1911. Ref. Monatshefte f. prakt. Derm. Bd. 53, S. 674.
243. Zieler, Würzburger Ärzteab. 23. V. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1426. — Würzburger Ärzteab. 28. XI. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 59. — Med. Klin. 1912, S. 219. — Würzburger Ärzteab. 13. I. 1914. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 451. — 85. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119.
244. Ziemann, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 40.



Aus der inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg (Direktor Professor Dr. Deneke).

Die klinischen Erscheinungen nach der Typhus-Schutzimpfung

mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen des Blutbildes.

Von

Dr. C. Römer.

Mit 3 Kurven im Text und 1 Tafel.

Der gegenwärtige Krieg hat die Frage der Typhusschutzimpfung zu einer brennenden gemacht und hat auch diejenigen Ärzte, die bisher dieser Frage mit einiger Skepsis gegenüber standen, veranlasst, sich mit ihr intensiver zu beschäftigen. Während bis vor kurzem in Deutschland, soweit es sich nicht um Impfung solcher Personen handelte, die sich in die Kolonien begaben, nur da und dort mehr versuchsweise Schutzimpfungen bei Ärzten und Krankenpflegepersonal vorgenommen wurden, sind es z. Z. täglich wohl Tausende, die allerwärts der prophylaktischen Impfung unterworfen werden, ehe sie hinausziehen ins Feld, dahin, wo keine hygienischen Einrichtungen sie vor der Ansteckung mit dem Typhus, dieser gefürchteten Kriegskrankheit, zu schützen vermögen. So sind auch in unserem, dem Reservelazarett II angegliederten Krankenhause, in den letzten Monaten mehrere Hundert Personen, meist verwundete Soldaten, vor ihrem Wiedereintritt in den Heeresdienst gegen Typhus immunisiert worden. Der Aufenthalt im Krankenhause brachte es mit sich, dass diese Soldaten hinsichtlich der Reaktionen auf die Injektion genau beobachtet werden konnten. Im folgenden soll über die dabei festgestellten klinischen Erscheinungen berichtet werden.

Der von uns angewandte Impfstoff wurde im serologischen Institut unseres Krankenhauses von Herrn Dr. Jacobsthal folgendermassen hergestellt und geprüft:

„24stündige Agarkulturen wurden in 10 ccm Kochsalzlösung oder Phenolkochsalzlösung aufgeschwemmt und $^1/_2$ bis 1 Stunde bei 54—56° abgetötet, alsdann auf Sterilität geprüft und schliesslich auf 60 ccm



aufgefüllt, so dass 1 ccm Impfstoff 1/3 Öse entsprach. Es wurde dabei angenommen, dass eine Schrägagarkultur 20 Ösen enthält. Sämtliche Impfstoffe wurden durch Überimpfen einer grossen Menge Material der unverdünnten Aufschwemmung in Bouillon (0,5—1 ccm) und Agar (0,25 ccm) auf Sterilität geprüft. Bemerkenswert ist, dass hierbei mehrfach beobachtet wurde, dass derartige Kulturen 48 Stunden lang steril blieben, nach 72 Stunden sich aber zuweilen 2—3 Keime auf den Agarkulturen zeigten bzw. Trübung in der Bouillon auftrat. Die weitere Prüfung dieser Kolonien ergab, dass es sich um typische Typhusbazillen handelte. Es ergibt sich daraus, dass die übliche Prüfung auf Sterilität nicht genügt, da von den vielen Millionen Keimen einzelne noch resistenter sind (der bei dem Impfling Kurve III angewandte Impfstoff war ein derartiger). Die Impfung, die hier angewandt wurde, entspricht in gewisser Weise der von Vincent und Castellani geübten Methode, die mit lebenden abgeschwächten Keimen gearbeitet haben; aber es ist nicht anzunehmen, dass die Wirkung dieser wenigen Keime (höchstens 1—2 pro injectione) für den besonderen Verlauf in Frage kommt. Jedenfalls wurde aber aus dieser Erfahrung heraus der Impfstoff seitdem mit 0,5% Phenolkochsalzlösung angefertigt.“ (Dr. Jacobsthal.)

Ausser dem genannten Fall sind die im folgenden dargestellten Impfungen durchweg mit dem in Phenol-Kochsalzlösung aufgeschwemmten Impfstoff ausgeführt worden.

Als Injektionsort wählten wir grundsätzlich die allgemein übliche Stelle oberhalb der Brustwarze, zuerst links, dann rechts, bei der dritten Injektion wieder die linke Seite. In ganz vereinzelten Fällen (Brustwunden) waren wir gezwungen, an anderen Körperpartien zu injizieren; nirgends waren die Störungen so gering wie an der Brust, wo die Haut mehr als anderswo locker auf den Muskeln liegt. Die Einspritzung erfolgte streng subkutan. Wenn in einem oder dem anderen Falle aus Unachtsamkeit die Injektion tiefer, vielleicht in die Muskelschicht hinein geraten war, traten regelmässig sehr starke Behinderungen und Schmerzen bei der Bewegung des Armes auf. Im anderen Falle blieb es bei einem mehr oder weniger unangenehmen Spannungsgefühl in der betreffenden Brustseite. Jede Person bekam 3 Injektionen in Abständen von je 7 Tagen. Bei der ersten Injektion wurden 0,5 ccm, bei den beiden folgenden je 1 ccm des Impfstoffs verwandt.

Die beobachteten lokalen und allgemeinen Reaktionen waren hinsichtlich ihrer Qualität nahezu völlig übereinstimmend, quantitativ hingegen ausserordentlich verschieden. Im allgemeinen trat bei der zweiten Injektion eine stärkere Reaktion auf als bei der ersten, bei

der dritten wiederum häufig eine geringere als bei der zweiten; indessen liess sich eine Gesetzmässigkeit darin nicht feststellen. Bedrohliche Störungen des Befindens sind niemals aufgetreten, wenngleich eine ganze Reihe der Immunisierten subjektiv und objektiv ganz bedeutende Krankheitszeichen darboten.

Lokale Reaktion an der Injektionsstelle wurde nur in einem einzigen Falle vermisst. Bei allen übrigen Personen stellte sich ziemlich genau nach 2 Stunden eine schmerzhafte Schwellung an der Stelle ein, der auch bald eine sich langsam auf der Brust ausbreitende Rötung folgte. Die Schwellung und Rötung nahm im Laufe der nächsten 24 Stunden stetig zu. Bisweilen schwollen unter ziemlich starken Schmerzen die regionären Achseldrüsen im Laufe der 3. Stunde an. In diesen Fällen waren die Lymphbahnen der Brusthaut deutlich als rote Stränge zu sehen. Die Schwellung an der Injektionsstelle blieb meistens 3—4 Tage bestehen, während die Rötung in der Regel am 2. Tag nach der Injektion verschwand. Die subjektiven Beschwerden bezogen sich stets auf ein 2 Stunden nach der Einspritzung bemerkbares Spannungsgefühl in der Brusthaut, mit einer geringen durch Schmerz bedingten Bewegungsbehinderung in dem Arm der betreffenden Seite. Im Laufe der folgenden Stunde traten Schmerzen in den Achseldrüsen auf, die aber fast immer schon in den ersten 24 Stunden wieder verschwanden. Die lokalen Schmerzen an der Brust steigerten sich meistens noch am Tage nach der Injektion; Druckempfindlichkeit blieb fast ausnahmslos bis zum 4. Tag bestehen. Darüber hinausgehende lokale Reaktionen haben wir nicht beobachtet. Nach Wright bleibt an der Injektionsstelle öfters noch längere Zeit ein kleines knötchenförmiges Infiltrat zurück; in einzelnen Fällen haben wir dies ebenfalls feststellen können. Dagegen konnten wir die Beobachtung, dass, wenn trotz der Immunisierung später eine Typhuserkrankung eintritt, an der Impfstelle neue Schmerzen wiederkehren, in entsprechenden Fällen nicht bestätigen. Das Ausbleiben der lokalen Reaktion sahen wir nur in einem einzigen Falle, und zwar nur bei der 2. und 3. Injektion; auf die erste Injektion war eine mittlere Reaktion erfolgt.

Wie die lokalen Reaktionen, so stimmten auch die Allgemeinerscheinungen durchaus mit den von Wright u. a. mitgeteilten Beobachtungen überein. Die Zahl der mit Allgemeinerscheinungen reagierenden Personen war ziemlich gross: ohne jede Störung des Befindens blieben

von	100	Erstgeimpften		77 = 77 %
,,	72	Zweit	,,	52 = 72 %
,,	48	Dritt	,,	40 = 83 %.



Die Übrigen boten bald stärkere, bald geringere subjektive und objektive Symptome dar. Die ersten subjektiven Störungen stellten sich, wo solche auftraten, fast regelmässig 1½ bis 2 Stunden nach der Einspritzung ein, allermeistens in Form von Appetitlosigkeit, leichter Abgeschlagenheit, manchmal Benommenheit im Kopf mit gewissem Schwindelgefühl und geringen Kopfschmerzen. Auch Schweissausbruch und starkes Herzklopfen wurde in einzelnen Fällen beobachtet. Viele klagten über eigentümliche Unruhe, die sie am Einschlafen hinderte. Frösteln und in 2 Fällen Schüttelfrost kündigten bisweilen allgemeine Störungen an. Häufig war schon 2 Stunden nach der Injektion ein leichtes Ansteigen der Körpertemperatur zu konstatieren. Die Temperatur stieg jedoch selten schon in den ersten Stunden um mehr als 0,5 höchstens 1° an. Meistens traten die höheren Fiebertemperaturen erst nach Ablauf der ersten 6—12 Stunden auf. Durchschnittlich reagierten 26,8% der Geimpften mit Temperatursteigerungen und zwar bei der ersten Impfung 32%, bei der zweiten 25%, bei der dritten Impfung nur 18,75%. Demnach scheint die Fähigkeit, mit Fieber zu antworten, mit der Zahl der Injektionen abzunehmen; es entspricht dies auch den Angaben Isaaks, welche nach der 3. Injektion in keinem Falle Fieber beobachtete. Den höchsten Stand erreichte das Fieber in unseren Fällen fast immer am 2. Tag, 20—24 Stunden nach der Injektion. In der Regel handelte es sich nur um Temperaturen zwischen 37 und 38° in der Achselhöhle gemessen, mehrfach stellten wir auch Temperaturen zwischen 38 und 39° fest, in einzelnen Fällen stieg das Fieber auch noch über 39° an. So gut wie immer war die Temperatur nach 36 bis spätestens 48 Stunden wieder normal; in ganz seltenen Fällen dauerte das Fieber bis 64 Stunden an, ehe es ganz verschwunden war. Aber auch ohne nachweisbares Fieber traten häufig recht unangenehme Erscheinungen auf. Zu der schon genannten Appetitlosigkeit gesellte sich in vielen Fällen ein lästiger Stuhldrang, öfters starke, sich wiederholende Durchfälle mit quälenden Leibschmerzen, Brechreiz, seltener auch tatsächliches Erbrechen. Manche von den Geimpften wurden in der Nacht durch schreckhafte Träume geweckt, einzelne „halluzinierten mit offenen Augen“, sahen Funken und Feuer, hörten Schüsse fallen u. a. Am Tage bestand Flimmern vor den Augen und Farbensehen. Einige Kranke klagten über starke Schmerzen in der Milzgegend, ohne dass es möglich gewesen wäre, die Milz zu palpieren. 20—24 Stunden nach der Injektion boten einzelne der Geimpften grob betrachtet das Bild eines „Status typhosus“ dar, mit dem febrilen Aussehen, dem irren Blick, den glänzenden Augen, so dass man wohl von einer „abortiven Typhuserkrankung“ oder „Toxintyphus“, wie Cursch-

m a n n Erkrankungen infolge Ingestion abgetöteter Typhusbazillen nannte, zu sprechen versucht war. Die Erscheinungen verloren sich

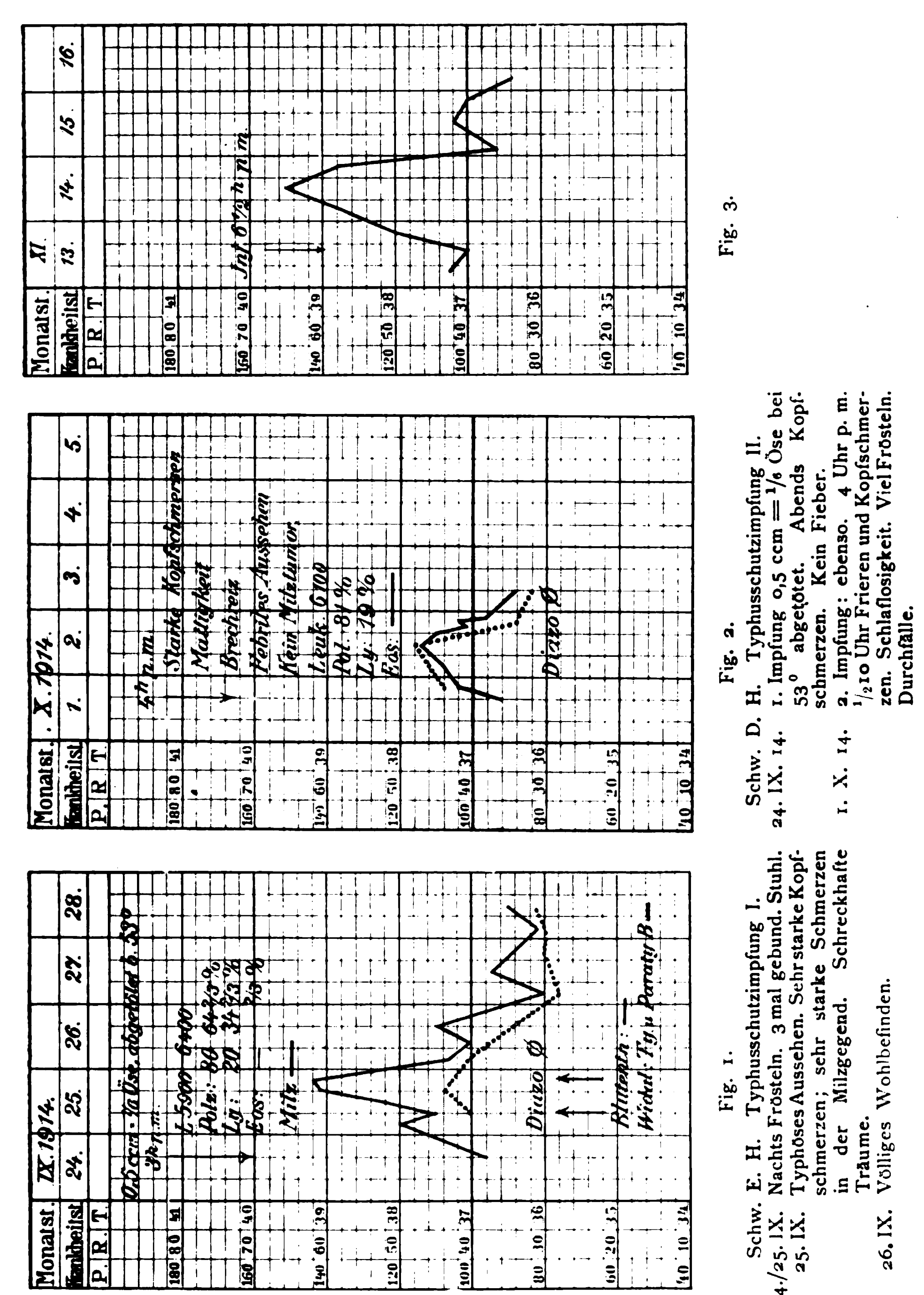


Fig. 1.

Schw. E. H. Typhusschutzimpfung I.

24./25. IX. Nachts Frösteln. 3 mal gebund. Stuhl.

25. IX. Typhöses Aussehen. Sehr starke Kopfschmerzen; sehr starke Schmerzen in der Milzgegend. Schreckhafte Träume.

26. IX. Völliges Wohlbefinden.

Fig. 2.

Schw. D. H. Typhusschutzimpfung II.

24. IX. 14. 1. Impfung 0,5 ccm = 1/6 Öse bei 53° abgetötet. Abends Kopfschmerzen. Kein Fieber.

1. X. 14. 2. Impfung: ebenso. 4 Uhr p. m. 1/2 10 Uhr Frieren und Kopfschmerzen. Schlaflosigkeit. Viel Frösteln. Durchfälle.

Fig. 3.

aber rasch und ohne Therapie im Laufe der nächsten 12 Stunden. Nach 36 Stunden fühlten sich die Geimpften, welche Allgemeinreaktion gezeigt hatten, meist noch sehr matt und abgeschlagen, erholten sich aber dann oft in wenigen Stunden vollkommen. — Die beigegebenen Kurven zeigen in charakteristischer Weise den Verlauf einer solchen abortiven Typhuserkrankung (Kurve I—III).

Immerhin gehörten diese schweren Verlaufsarten zu den selteneren Folgen der Schutzimpfung. Die allermeisten Fälle boten nur wenige allgemeine Störungen dar, wie Kopfschmerzen, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. Fast immer waren nach 12—20 Stunden dann alle unangenehmen Erscheinungen verschwunden. Wright gibt an, dass bei starker lokaler Reaktion die Allgemeinstörungen geringer sind als umgekehrt; einzelne Beobachtungen schienen für diese Anschauung zu sprechen, ein gesetzmässiges Verhalten darin konnten wir jedoch nicht finden. Es scheint auch, als ob der von Wright benützte Impfstoff im allgemeinen geringere lokale Reaktionen hervorruft als der unserige.

Durchschnittlich 75 % (76,8 %) der Injektionen riefen keinerlei Allgemeinstörungen hervor, weder subjektiver noch objektiver Art. Und doch wäre es falsch, zu glauben, dass diese Injektionen keine anders als serologisch nachweisbaren Wirkungen hervorbringen würden. Wir haben unsere besondere Aufmerksamkeit auf das Verhalten des Blutbildes gelenkt und glauben hierbei nicht ganz unwichtige und uninteressante Beobachtungen gemacht zu haben, von denen nunmehr noch die Rede sein soll. Naegeli gebührt das Verdienst, als erster die Bedeutung des Blutbildes beim Typhus richtig erkannt und die Veränderungen unter einem gesetzmässigen Gesichtspunkt vereinigt zu haben. Schottmüller hat in seiner Monographie über „die typhösen Erkrankungen“ zahlreiche ausserordentlich beweisende Belege für die von Naegeli gefundenen Gesetze der qualitativen Blutveränderungen niedergelegt. Danach ist im Beginn des Typhus die Gesamtzahl der Leukozyten leicht vermehrt; in einem Falle fand Schottmüller am ersten Krankheitstag eine Leukozytenzahl von 10500. Von der Mitte des ersten Stadiums ab besteht die „Leukopenie“, erst in der Rekonvaleszenz steigt die Gesamtzahl der Leukozyten wieder auf den normalen Wert. Auch die polynukleären neutrophilen Leukozyten zeigen in den ersten Tagen des Fiebers sowohl prozentualiter als absolut eine geringe Vermehrung, dann fällt ihre Zahl ab bis zur Entfieberung. Im Gegensatz zu den polynukleären Zellen steigen die Lymphozyten, wenn die Temperatur die Neigung zum Absinken hat, an, so dass dadurch eine „Kreuzung der Leukozytenkurve“ eintritt. Vergleichen wir damit die Veränderungen des Blutbildes, wie es sich nach der Injektiou der abgetöteten Typhus-



bazillen darstellt, so finden wir auch hier als erste Reaktion auf das Eindringen der Keime in den Organismus eine Vermehrung der Gesamtzahl der Leukozyten im Blute. In den meisten Fällen ist diese Vermehrung ganz deutlich ausgesprochen, bisweilen tritt sie allerdings weniger eklatant zutage. Ganz konstant tritt als Reaktion auf die Injektion eine Veränderung in der Zahl der polynukleären Neutrophilen auf und zwar stets im Sinne einer sehr starken Vermehrung, welche sich sowohl in den prozentualen Verhältniszahlen, wie ganz besonders in der absoluten Zahl bemerkbar macht. In dem unten kurvenmässig dargestellten Beispiel beträgt die Vermehrung das 4—5fache der normalen Zahl. Die Vermehrung der Leukozyten geht sehr rasch vor sich, der Anstieg erfolgt bereits vor dem Ansteigen der Temperatur. Den Höhepunkt erreicht die Kurve innerhalb der ersten 24 Stunden, dann fällt sie etwas langsamer ab, als sie angestiegen ist, so dass am 2. Tag nach der Injektion das normale Blutbild wiederhergestellt ist. Die Vermehrung der Polynukleären, wie überhaupt die ganzen Verschiebungen im Blutbild, ist besonders deutlich, wenn man sich nicht mit der Feststellung der Prozentzahlen begnügt, sondern die wirklichen absoluten Zahlen der einzelnen Zellarten berechnet und kurvenmässig darstellt, wie wir es in der beigegebenen Kurve getan haben.

Viel weniger ausgesprochen ist die Veränderung, welche in der Zahl der einkernigen (kleinen) Lymphozyten eintritt. Beachten wir allerdings nur die Prozentzahlen, so ergibt sich selbstredend bei der starken Vermehrung der Polynukleären ein starkes Absinken der Lymphozytenzahl. Wie jedoch die Berechnung der absoluten Zahl ergibt, handelt es sich um eine relativ recht unbedeutende Verminderung dieser Elemente im Vergleich mit der enormen Vermehrung der polynukleären Leukozyten. Ein Blick auf die Kurve IV zeigt diese Verhältnisse sehr klar. Daraus geht hervor, dass die Vermehrung der Gesamtzahl der weissen Blutzellen in erster Linie, ja ausschliesslich auf Rechnung der polynukleären Neutrophilen zu setzen ist, während die Zahl der Lymphozyten so gut wie unberührt bleibt. Durch die Einverleibung der abgetöteten Typhusbazillen werden also lediglich die aus dem Knochenmark stammenden Blutelemente vermehrt.

Diese Tatsache dokumentiert sich weiterhin dadurch, dass auch die mononukleären Zellen und die Übergangsformen, deren myelogener Ursprung als gesichert gelten darf, eine den neutrophilen Leukozyten entsprechende Vermehrung zeigen, und zwar auf das 2—3fache der Zahl vor der Injektion. Ihre Kurve verläuft durchaus parallel der der Neutrophilen.



Keine konstanten Veränderungen haben wir bei den eosinophilen Zellen feststellen können. In einigen Fällen schien es, als ob die Injektion des Impfstoffs die Prozentzahl vermindern würde; die Berechnung der absoluten Zahl hat aber demgegenüber fast stets sogar eine Vermehrung dieser Zellart ergeben. Immerhin möchten wir in dieser Hinsicht eine Regel nicht aufstellen. Sind uns doch auch sonst die Bedingungen, unter denen die eosinophilen Zellen auftreten oder verschwinden, nicht genügend bekannt. Sie bedürfen aber der Erwähnung, da ja bekanntlich die Eosinophilen mit Beginn des Typhus fast ganz oder völlig aus dem Blute verschwinden.

Über das Verhalten der Mastzellen lässt sich bei der geringen Anzahl, in welcher auch im normalen Blute diese Zellen sich finden, kein Urteil abgeben.

Nicht unwichtig ist es, mit in Rücksicht auf die weiter unten auszuführende Erklärung der beobachteten Blutveränderungen, zu erwähnen, dass wir in einigen Fällen in unseren Ausstrichpräparaten nach der Impfung auch Myelozyten gefunden haben. Sonst sind abnorme Zellarten niemals aufgetreten.

Was die Dauer der im Blutbild durch die Injektion des Typhusschutzstoffes hervorgerufenen Veränderungen betrifft, so haben wir in keinem Falle eine Dauerwirkung gesehen. Stets stellte sich nach wenigen Tagen der vorherige Zustand wieder ein. Wenn aus dem auf Kurve IV und V dargestellten Falle nach der letzten Injektion eine Wiederherstellung des Status quo ante nicht ersichtlich ist, so beruht dies darauf, dass das betreffende Individuum am 2. Tage nach der Impfung an einer heftigen fieberhaften Halsentzündung erkrankte; nach Ablauf dieser Erkrankung ergab die Blutuntersuchung durchaus die ursprünglichen Werte. Hier mag eine Beobachtung noch kurz Erwähnung finden. In der Hälfte der Fälle zeigte sich von vornherein eine auffallende relative Lymphozytose im Blute. Da es sich nicht um anderweitig kranke oder nervöse Individuen handelte, sind wir geneigt, diese Abweichung von der Norm auf Rechnung der Anstrengungen und Entbehrungen zu setzen, denen die Individuen ausgesetzt waren.

Welche Schlussfolgerungen können wir nunmehr aus diesen in 12 Fällen gemachten Beobachtungen hinsichtlich der Einwirkung der Typhusschutzimpfung und der Typhusbazillen auf die leukopoetischen Apparate des Körpers machen? Bohland[1]) konstatierte in Tierversuchen, dass Typhustoxine bei subkutaner und intravenöser Einführung in den Organismus leukozytenvermindernd wirken; er war der Ansicht,

[1]) Zentralbl. f. inn. Med. 1899. p. 409.

dass dieser Vorgang durch negative Chemotaxis des Typhustoxins bedingt werde. Andere Untersucher fanden nach Injektion der Typhusbazillen selbst eine Vermehrung der Leukozyten und schlossen daraus auf eine positive Chemotaxis der Typhusbazillen. Beide Theorieen lassen sich nicht vereinen und bieten, wie Naegeli sich ausdrückt, mehr eine Umschreibung als eine Erklärung der Erscheinungen. Wir haben nach der Einverleibung der abgetöteten Bazillen, die ja das Toxin enthalten, in keinem Falle beim Menschen eine Verminderung der Leukozyten gesehen; auch Schottmüller gibt ja im Beginn des Typhus einen Anstieg der Leukozytenzahl an; um eine „negative Chemotaxis“ kann es sich demnach nicht handeln. Aber auch für die Annahme einer „positiven Chemotaxis“ lässt sich ein Beweis nicht erbringen. Der Gedanke, dass der lokale Entzündungsherd am Orte der Injektion zu einer Vermehrung der Leukozyten im Blute führen könnte, ist nach unserer Ansicht abzulehnen; niemals haben wir an der Injektionsstelle auch nur eine Spur von Abszessbildung gesehen, stets handelte es sich lediglich um eine Entzündung ohne Eiterentwicklung.

Viel eher sprechen unsere Befunde für die von Naegeli[1]) geäusserte Ansicht, dass die Typhustoxine auf die Zellbildung des Knochenmarks direkt einwirken. Und zwar glauben wir uns mit Naegeli den Vorgang so denken zu müssen, dass die in den Organismus eingebrachten Bazillen eine Reizung der Knochenmarkszellen hervorrufen. Handelt es sich, wie bei der Schutzimpfung, nur um tote Bazillen, so entledigt der Organismus sich bald der Bazillen und ihrer Produkte; infolgedessen tritt binnen weniger Tage eine Restitutio des Status quo ante ein. Beim echten Typhus gelingt es dem Organismus in der Regel nicht, die Bazillen zu eliminieren, fand doch Schottmüller die Keime in den meisten Fällen von Beginn des Fiebers bis wenige Tage vor völliger Entfieberung im Blute; an Stelle der Knochenmarksreizung tritt daher beim Typhus sehr rasch eine Lähmung der Zellbildung ein; nach kurz dauernder anfänglicher Leukozytose stellt sich die charakteristische Leukopenie ein. Die von E. Fraenkel gefundenen Herde in dem Marke der Wirbelknochen stehen u. E. damit nicht in Widerspruch; auch sie lähmen die Zellbildung ohne zu einer zytoplastischen Reizung des Knochenmarks zu führen. Beweisend für die Annahme einer Reizung des Knochenmarks ist aber vor allem das mehrfach beobachtete Auftreten von Myelozyten im Blute nach der Schutzimpfung, welches im Einklang steht mit den Feststellungen Langes[2]) nach Injektion von Typhustoxin.

[1]) D. Arch. f. klin. Med. 67.
[2]) D. Arch. f. klin. Med. 94.

Wenn wir im Vorhergehenden die Veränderungen des Blutbilds als eine Folge der spezifischen Einwirkung der Typhusbazillen bzw. ihres Toxins auf das Knochenmark angesprochen haben, so bedarf es eigentlich keiner weiteren Erklärung, warum die Zahl der Lymphozyten im Blute eine Veränderung nach der Schutzimpfung nicht zeigt. Hier bleibt eben jeder Reiz auf die lymphatischen Organe aus. Anders beim Abdominaltyphus. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Erkrankung des Lymphapparats vor allem im Abdomen. Hier siedeln sich die lebenden Bazillen an und vermehren sich in den Lymphbahnen, in den Darmfollikeln und den Mesenterialdrüsen, und dadurch entsteht beim Typhus jene progressiv sich steigernde Lymphozytose.

Die Beobachtungen an den Leukozyten wie an den Lymphozyten nach der Schutzimpfung einerseits, beim echten Typhus andererseits sprechen eindeutig für die von Naegeli angenommene Einwirkung der Typhusbazillen auf das Knochenmark. Wenn Kast und Gütig[1]) die Behauptung von Naegeli, dass im allerersten Beginn des Typhus wahrscheinlich mässige Hyperleukozytose bestehe, noch nicht für genügend bewiesen erachteten, so dürften demgegenüber auch unsere Beobachtungen für jene Annahme sprechen. Wir glauben mit Recht annehmen zu dürfen, dass die hämatologischen Veränderungen nach der Typhusschutzimpfung den Veränderungen entsprechen, wie sie im allerersten Beginn der Typhuserkrankung — man möchte sagen — physiologisch auftreten.

---

[1]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 80.

Anhang.

Typhus-Schutzimpfung.

Dazu Kurve IV, V, VI und Tabelle.

I. Injektion.

5. II. 9^{00}. Injektion 0,5 ccm am linken Unterarm subkutan (= 1/6 Öse bei 54° abgetötet).

11^{00}. Schwellung an der Injektionsstelle. Schmerzen an der Injektionsstelle.
Schmerzen in den Drüsen der linken Kubitalregion.

12^{00}. Schmerzen in den linken Achseldrüsen.

1^{00}. Rötung, Schwellung, starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

3^{00}. Achseldrüsen schmerzfrei.
Kubitaldrüsen noch schmerzhaft.
Injektionsstelle weniger schmerzhaft, stärker gerötet. Temp. 37,2°.

10^{00}. Schmerzhaftigkeit des ganzen linken Armes.
Schwere im Arm.
Starke Rötung der Injektionsstelle.

6. II. 8^{00}. Nachts viel aufgewacht. Oberflächlicher Schlaf.
Morgens wie nach einem abendlichen Glas Bier, sonst wohl.
Arm stark schmerzend.
Erysipelartige Ausdehnung der Rötung und Schwellung über den ganzen Unterarm auf der Injektionsseite. Schwere in den Gliedern. Temp. 37°.

12^{00}. Schwellung und Schmerzen gehen zurück, Rötung breitet sich weiter aus.
Subjektiv wohl.

7. II. Nur noch Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle.

8. II. Nur noch Schmerzen beim Drücken.

9. II. Injektionsstelle juckt noch, sonst ohne Befund.

II. Injektion.

12. II. 9^{15}. Injektion 1,0 ccm; in linke Brust subkutan.

12^{00}. Schmerzen an der Injektionsstelle.

1^{00}. Drüsenschmerzen in der linken Achselhöhle.
Flatuleszenz.

2^{00}. Hitzegefühl. Rückenschmerzen.

6^{00}. Starke Rückenschmerzen.

7^{00}. Frösteln. Gänsehaut.
Starke spontane Schmerzen in allen Gliedern, Gelenken, Knochen. „Sengeln“ in den Beinen. Kann nicht sitzen. „Tut alles weh.“

10^{00}. Andauernd Frieren. Sehr starkes Unbehagen.
Kopfschmerzen. Temp. 38,4°.
In der Nacht sehr unruhiger Schlaf, schreckhafte Träume. Hört Schiessen. Sieht Granaten platzen. Schreit. Sehr starke Kopfschmerzen.

13. II. 7^{00}. Zerschlagen. Fader Geschmack im Munde. Leichte Kopfschmerzen. Temp. 37,8°.
Starke Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle.
Schwere Füsse.
12^{00}. Den ganzen Vormittag über zerschlagen. Viel Gähnen.
5^{00}. Allgemeines Unwohlsein. Temp. 37,4°.
8^{00}. Müde, sonst ohne Befund.
10^{00}. Durchaus frisch, arbeitsfähig. Geringe lokale Schmerzen.

14. II. Wenig Schmerzen. Rötung.

15. II. Druckempfindlichkeit, Schwellung, keine Rötung.

18. II. Knötchen an der Injektionsstelle erbsengross.

III. Injektion.

19. II. 9^{30}. Injektion 1,0 ccm, rechte Brust subkutan.
12^{00}. Etwas benommener Kopf. Leichte Kopfschmerzen.
Sehr geringe lokale Schmerzen.
12^{30}. Drüsenschmerzen rechter Achselhöhle.
1^{00}. Rückenschmerzen.
2^{00}. Heisser Kopf. Starke lokale Schmerzen.
3^{00}. Herzklopfen. Hitzegefühl. Abgeschlagen. 37,4°.
5^{00}. Subjektiv wohler, weniger Schmerzen (nach Mittagsschlaf). 37,4°.
12^{00}. Kopf- und Gliederschmerzen. 37,8°.

20. II. 9^{00}. Etwas schlapp.
Geringe lokale Rötung und Schmerzen. 37,4°.
2^{00}. Geringe lokale Schmerzen.
8^{00}. Etwas abgespannt.

21. II. 9^{00}. Subj. durchaus wohl. Ganz geringe Rötung. Geringe lokale Druckempfindlichkeit.

25. II. Beide Injektionsstellen an der Brust noch eine Spur.
Druckempfindlich. Beiderseits linsengrosses hartes Infiltrat.

Blutbild bei Typhus-Schutzimpfung.

Datum	Leukozyten	Polyn. Neutroph.		Lymphozyten		Übergangsform		Eosinophile		Mastzellen	
	Ges.-Zahl	%	absol. Zahl	%	absol. Zahl	%	absol. Zahl	%	absol. Zahl	%	absol. Zahl
4. II. 8^{45}	6 100	46 3/4	2851 3/4	46 2/4	2836 2/4	4 1/4	259 1/4	2	122	2/4	30 3/4
2^{15}	5 300	40	2120	54 3/4	2901 3/4	5	265	1/4	13 1/4	—	—
8^{00}	8 000	54 3/4	4380	39 1/4	3140	5	400	3/4	60	1/4	20
5. II. 8^{30}	5 600	47 3/4	2674	45 1/4	2534	5	280	2	112	—	—
1^{30}	14 500	78	11310	17	2465	4 1/4	616 1/4	3/4	108 3/4	—	—
5^{30}	12 500	73 1/4	9156 1/4	20 1/4	2531 1/4	5 2/4	687 2/4	1	125	—	—
8^{30}	11 600	75	8700	19 2/4	2262	5	580	2/4	58	—	—
6. II. 8^{30}	9 400	78 2/4	7379	15 2/4	1457	5 2/4	517	1/4	23 2/4	1/4	23 2/4
2^{00}	7 700	67 3/4	5216 3/4	23	1771	7 2/4	577 2/4	2/4	38 2/4	1 1/4	96 1/4
7^{00}	8 000	70 3/4	5660	23	1840	5 1/4	420	1	80	—	—
7. II. 9^{30}	5 600	60 2/4	3388	27 3/4	1554	10 3/4	602	1	56	—	—
2^{00}	5 000	66 2/4	3325	28 3/4	1437 2/4	4 2/4	225	1/4	12 2/4	—	—
8. II. 9^{00}	6 700	53	3551	35 2/4	2378 2/4	9	603	2 2/4	167 2/4	—	—
1^{30}	5 900	51 2/4	3038 2/4	41	2419	5 2/4	324 2/4	1 3/4	103 1/4	1/4	14 3/4
11. II. 6^{00}	5 000	59 2/4	2975	32	1600	6 3/4	337 2/4	1 3/4	87 2/4	—	—
12. II. 9^{00}	5 000	48	2400	40 3/4	2037 2/4	8	400	3 1/4	162 2/4	—	—
2^{00}	10 000	63 3/4	6375	27 2/4	2750	6 2/4	650	2 1/4	225	—	—
7^{30}	13 100	82	10742	10 2/4	1375 2/4	6 1/4	818 3/4	1 1/4	163 3/4	—	—
13. II. 8^{30}	15 500	75 2/4	11702 2/4	15 2/4	2402 2/4	8	1240	1	155	—	—
2^{00}	12 000	72 1/4	8670	19 3/4	2370	7 1/4	870	1/4	30	2/4	60
8^{00}	12 600	68	8568	25	3150	6 1/4	787 2/4	3/4	94 2/4	—	—
14. II. 12^{00}	4 900	64 3/4	3172 3/4	25	1225	8	392	2 1/4	110 1/4	—	—
8^{00}	8 000	73 1/4	5860	20	1600	5	400	3/4	60	1	80 (nach d. Essen!)
15. II. 9^{00}	5 300	52 1/4	2769 1/4	37 1/4	1974 1/4	7 2/4	397 2/4	3	159	—	—
17. II. 8^{00} p. m.	6 100	52 2/4	3202 2/4	38 2/4	2348 2/4	5 3/4	350 3/4	3 1/4	198 1/4	—	—
18. II. 8^{00} p. m.	7 300	52	3796	42 3/4	3120 3/4	3 3/4	273 3/4	1 1/4	91 1/4	1/4	18 1/4
19. II. 9^{00}	5 000	51 1/4	2562 2/4	39 3/4	1987 2/4	7 1/4	362 2/4	1 2/4	75	1/4	12 2/4
2^{00}	15 100	75 2/4	11400 2/4	18	2718	6	906	2/4	75 2/4	—	—
5^{30}	12 400	76 2/4	9486	14 2/4	1798	8 2/4	1054	2/4	62	—	—
8^{00}	14 700	74 2/4	10951 2/4	20 1/2	2976 3/4	4 2/4	661 2/4	3/4	110 1/4	—	—
20. II. 9^{00}	7 000	72	5040	19 1/4	1347 2/4	8 1/4	577 2/4	2/4	35	—	—
2^{00}	6 900	66 2/4	4605 3/4	25 3/4	177 3/4	6 3/4	465 3/4	3/4	51 3/4	—	—
8^{00}	9 700	67 3/4	6547 2/4	22 3/4	2206 3/4	8 1/4	800 1/4	1 2/4	145 2/4	—	—
21. II. 9^{30}	7 100	56 1/4	3993 3/4	33 3/4	2396 1/4	9	639	1	71	—	—
7^{00} p. m.	8 400	62 2/4	5250	29 2/4	2478	5 3/4	483	2 1/4	189	—	—
22. II. 9^{00}	14 100	80 1/4	11315 1/4	12 1/4	1727 1/4	7 1/4	1022 1/4	1/4	35 1/4	—	Angina



Beiträg

Kurve

Gesamt Zahl Leukocyten
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
———

Kurve

Prozente
80 %
70 %
60 %
50 %
40 %
30 %
20 %
10 %
———
- - - - -

Kurve

Absolute Zahlen
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
———
- - - - -

Verlag von C



Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

Inhalt von Band I:

Heft 1: Einzelpreis Mk. 9.—.

Originale:

v. Behring, Orthokrasie, Dyskrasie, Idiosynkrasie, Eukrasie und Anaphylaxie.
Schlossmann, Die Verhütung der Übertragung akuter Infektionskrankheiten im Krankenhause. Mit 1 Tafel und 1 Abbildung im Text.
Schottmüller, Über Febris herpetica. Mit 2 farbigen, 1 schwarzen Tafel und 10 Stereoskopbildern.
Much, Über Fettantikörper und ihre Bedeutung (mit besonderer Berücksichtigung der Lepra). Mit 1 schwarzen Tafel.
Lüdke u. **Orudschiew,** Über die Dauer der passiven Immunität. Mit 4 Kurven im Text.

Ergebnisse:

Fromme, Die Ätiologie der puerperalen Infektion.
Arneth, Die neutrophilen Leukozyten und ihr Blutbild sowie dessen Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des Blutes.

Heft 2: Einzelpreis Mk. 8.—.

Originale:

Hegler, Mumpsartige Erkrankungen der Zungenspeicheldrüse (Sialoadenitis sublingualis acuta epidemica).
Hannes, Neue Feststellungen bei Framboesia tropica. Mit 2 farbigen Tafeln.
Abderhalden, Der Nachweis blutfremder Stoffe mittels des Dialysierverfahrens und der optischen Methode und die Verwendung dieser Methoden mit den ihnen zugrunde liegenden Anschauungen auf dem Gebiete der Pathologie.
Leschke, Beiträge zur serologischen Geschwulstdiagnostik.
Hässner, Über Regeneration von Nierenepithelien bei Diphtherie. Mit 2 schwarzen Tafeln.
Römer, Über Bakteriämie bei Aborten und ihre Bedeutung in klinischer und theoretischer Beziehung. Mit einer lith. Tafel.

Ergebnisse:

Lüdke, Über Misch- und Sekundärinfektionen.
Uffenheimer und **Awerbuch,** Die Anaphylaxie bei den akuten exanthematischen Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Peptonfrage.
Schilling, Entgegnung an Arneth auf seinen Aufsatz: Die neutrophilen Leukozyten und ihr Blutbild in Heft 1.
Arneth, Erwiderung auf vorstehende Entgegnung.

Heft 3: Einzelpreis Mk. 6.—.

Originale:

Lindemann, Zum Infektionsbild bei Abortus criminalis (Staphylococcus pyog. aur. haemol., albus, Streptococcus anhämolyticus und Bacillus aerogenes capsulatus) dessen Genese und Therapie. Mit 4 Figuren und 2 Kurven im Text, sowie 3 Figuren auf Tafel XX.
Lüdke und **Körber,** Untersuchungen über den Verlauf der Antikörperproduktion. Mit 11 Kurven im Text.

Ergebnisse:

Gebb, Die Serumtherapie des Ulcus corneae serpens. Übersichts-Referat. Mit 6 lithogr. Tafeln.
Bruck, Der Einfluss der Anaphylaxieforschung auf Dermatologie und Venerologie.
Fejes, Über Colisepsis.

Inhalt von Band II:

Heft 1: Einzelpreis Mk. 8.—.

Originale:

Deussen, Beitrag zur Epidemiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung, mit besonderer Berücksichtigung der rheinisch-westfälischen Epidemie 1909. Mit 9 Kurven im Text und 2 Plänen.
Schottmüller und **Barfurth,** Zur Ätiologie der eitrigen Adnexerkrankungen.
Römer und **Viereck,** Zur Behandlung und zum Wesen der Diphtherielähmung. Mit 13 Abbildungen im Text.
Gaupp, Erfahrungen mit Krausschen Typhusserum.
Sachs, Bemerkungen zu der Arbeit von Carl Römer „Über Bakteriämie bei Aborten und ihre Bedeutung in klinischer und theoretischer Beziehung".
Römer, Erwiderung auf vorstehende Bemerkungen.
Sachs, Bemerkungen zu vorstehender Erwiderung.
Römer, Schlusswort.

Ergebnisse:

Stadler, Die Rolle der Blutgefässe bei den akuten und chronischen Infektionskrankheiten. Mit 12 Kurven im Text.
Sowade, Die Methoden zur Darstellung und Züchtung von Spirochäten.

Fortsetzung 4. Umschlagseite.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

IV. Band, Heft 2. Ausgegeben am 14. September 1915. Einzelpreis Mk. 6.—.

KLINISCHE BEITRÄGE

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(mit Ausschluss der Tuberkulose).

Herausgegeben von

Professor Dr. L. Brauer

ärztlichem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Redaktion:

Für die Originale:

Professor Dr. H. Schottmüller (Klinischer und bakteriologischer Teil)

Professor Dr. H. Much (Immunitätswissenschaftlicher Teil)

beide am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Für die Ergebnisse:

Professor Dr. H. Lüdke

in Würzburg.

IV. Band, Heft 2.

WÜRZBURG

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler

1915

Erscheinen **zwanglos** in Heften; sobald etwa 30—35 Bogen (Originale und Ergebnisse zusammen) unter Berücksichtigung einer entsprechenden Anzahl Tafeln erreicht sind, wird ein Band abgeschlossen. Der Preis für den Band beträgt Mk. 20.—, Einzelhefte sind nur zu erhöhten Preisen käuflich. Manuskripte werden an das zuständige Redaktionsmitglied erbeten. Illustrationsmaterial wird in reproduktionsfähiger Ausführung gewünscht. Bei besonders umfangreichen [illegible] behält sich der Verlag entsprechende Vereinbarungen vor. Die Herren Autoren erhalten auf Wunsch bis zu 30 Sonderdrucke unberechnet geliefert. Der Verlag behält sich das ausschliessliche Recht der Vervielfältigung, Verbreitung und Übersetzung der in dieser Zeitschrift zum Erscheinen gelangenden Originalbeiträge innerhalb der gesetzlichen Schutzfrist vor.

Inhalt des vorliegenden 2. Heftes vom IV. Band:

Aus dem pathologischen Institut des allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Über malignes Ödem.

Von

Eugen Fraenkel.

Mit 3 photographischen Tafeln.

Unter den durch Anaërobier beim Menschen verursachten Wundinfektionskrankheiten nimmt bei Friedens- wie Kriegsverletzungen der Tetanus unzweifelhaft die bei weitem erste Stelle ein; in zweiter Linie dürfte, insbesondere nach den im jetzigen Krieg gesammelten Erfahrungen, die, als Gasbrand, Gasphlegmone bekannte Krankheit zu nennen sein. Zu den seltensten, auch Beobachtern, die über ein grosses Krankenmaterial verfügen, nur ganz ausnahmsweise unter die Augen kommenden Wundinfektionskrankheiten, gehört die seit Robert Koch als malignes Ödem bezeichnete Affektion.

Koch hat in seiner grundlegenden, der „Ätiologie des Milzbrands" gewidmeten Arbeit (Mitteilungen aus dem Kais. Gesundheitsamt, Bd. 1, S. 49 ff.), gelegentlich der Kritik der Pasteurschen Untersuchungen über das von ihm sogenannte „Vibrion septique", diesem Erreger den von allen dentschen Forschern akzeptierten, sehr prägnanten Namen des „Bazillus des malignen Ödems" beigelegt. Er hat diese Bezeichnung gewählt, weil durch Übertragung von den betreffenden Bazillus enthaltendem Material auf geeignete Versuchstiere (Meerschweine) sich eine von der Injektionsstelle aus sehr rasch verbreitende Durchtränkung des Unterhautgewebes entwickelt, mit deren Auftreten schwere Krankheitserscheinungen einsetzen, die in kurzer Zeit den Tod der Versuchstiere im Gefolge haben. „Die Flüssigkeit, welche, von der Impfstelle ausgehend, mehr oder weniger weit das subkutane Gewebe erfüllt, ist nicht . . . von jauchiger Beschaffenheit, sie besteht vielmehr aus einem rötlich gefärbten Serum ohne Gestank und Gasentwickelung" (l. c. S. 53).



In demselben Band beschäftigt sich Gaffky mit dem in Rede stehenden Bazillus („experimentell erzeugte Septikämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und akkommodative Züchtung“ (S. 80 ff.). Auch er beschreibt die Ödemflüssigkeit als „klar und von rötlicher Färbung. Nicht selten bemerkt man auch Bläschen im Unterhautfettgewebe“ S. 88). Angaben über die Züchtung und Färbung, sowie über Sporen- und Geisselbildung fehlen bei beiden Autoren. Die Untersuchung von Koch und Gaffky beziehen sich auch ausschliesslich auf die experimentell an kleinen Laboratoriumstieren, meist Meerschweinchen, erzeugte Erkrankung.

Die ersten Beobachtungen über die Pathologie der Ödembazillen für den Menschen rühren von Brieger und Ehrlich her. Sie beschreiben in Nr. 44 der Berl. klin. Wochenschr. (1882) zwei Fälle von malignem Ödem bei Typhuskranken und geben dabei der Ansicht Ausdruck, dass der an und für sich dem Menschen unschädliche Pilz zum Agens einer tödlich verlaufenden Infektionskrankheit würde“, weil er bei den bereits an Typhus erkrankten Patienten in den Körper eingedrungen war. Die Invasion der Bakterien ist, wie die Verfasser zu beweisen versuchen, durch die den Kranken subkutan eingespritzte Moschustinktur erfolgt. Freilich konnte die betreffende Tinktur, deren Rest von der Wärterin verschüttet worden war, auf die Anwesenheit der krankmachenden Bakterien nicht untersucht werden. Die gleiche Tinktur war aber bei verschiedenen anderen Patienten, u. a. auch bei einer von puerperaler Sepsis befallenen Frau, angewandt worden, „ohne dass bei ihnen sich irgendwelche üble Folgen bemerkbar gemacht hätten“. Brieger und Ehrlich schliessen daraus, „dass diese Pilze nur bei Typhuserkrankten und nicht bei an anderen Krankheiten darniederliegenden auszukeimen imstande waren“, und sie folgern weiter, „dass durch den Typhus, vielleicht auch durch andere Infektionskrankheiten, wie Diphtherie, der menschliche Körper seiner Immunität gegen das maligne Ödem beraubt wäre“.

Es ist mir mehr als zweifelhaft, ob Brieger und Ehrlich sich auch heute noch zu diesen Schlussfolgerungen bekennen. Dass ihre Beweisführung eine lückenhafte ist, muss unter allen Umständen betont werden. Es fehlt einmal der Nachweis der Krankheitserreger in der beschuldigten Moschustinktur, und es fehlt vor allem die Begründung für die Angabe, dass der menschliche Organismus gegen das maligne Ödem immun ist.

Aber es kann auch nicht einmal als feststehend angesehen werden, dass es sich überhaupt um Fälle von malignem Ödem gehandelt hat. Brieger und Ehrlich berufen sich zur Motivierung ihrer Behauptung auf Koch und stützen sich auf die morphologische Überein-



stimmung der in ihren Fällen gefundenen, sich leicht mit Anilinfarbstoffen tingierenden Bakterien mit den von Koch in seiner Arbeit (l. c.) photographisch reproduzierten Bazillen des malignen Ödems und auf die Ergebnisse der von ihnen an Meerschweinchen und Kaninchen vorgenommenen Experimente, bei denen „ein ausgedehntes, mit Gasbildung einhergehendes Ödem entstand, dem die Tiere schon nach 24—48 Stunden erliegen".

Es müssen indes gewisse Bedenken gegen die Annahme, dass Brieger und Ehrlich tatsächlich die Erreger des malignen Ödems unter Händen gehabt haben, auftreten, wenn man die Angabe in dem Sektionsbefund liest, dass (im ersten Fall) „beim Einschneiden in den Oberschenkel sich das subkutane Binde- und Fettgewebe ausserordentlich stark geschwellt zeigt, und zwar war diese Anschwellung dadurch bedingt, dass sich in den Maschen des Gewebes eine reichliche Menge trüber, deutlich übelriechender[1]) mit Gasblasen durchsetzter Flüssigkeit eingelagert hatte". Koch hebt in seiner Arbeit besonders hervor, dass die Ödemflüssigkeit frei von Gestank (und auch von Gasbildung) ist. Freilich beziehen sich die Kochschen Befunde lediglich auf Versuchstiere. Auch Gaffky, dem wir, wie bereits oben bemerkt, eingehendere Experimente über malignes Ödem verdanken, erwähnt nichts davon, dass der Ödemflüssigkeit Fötor innewohnt, während er im Gegensatz zu Koch anführt, dass nicht selten in dem ödematösen Unterhautgewebe Gasbläschen bemerkt werden. Konstant ist deren Anwesenheit freilich nicht, ja Gaffky lässt es dahingestellt, ob nicht ihr Auftreten mit einer postmortal stattfindenden Vermehrung der Bazillen im Gewebe in Verbindung zu bringen ist.

Nun wäre es ja denkbar, dass das Krankheitsbild beim Menschen nicht in jeder Beziehung mit dem beim Tier experimentell erzeugten übereinstimmt, und dass die beim malignen Ödem der Versuchstiere entstehende Ödemflüssigkeit geruchlos, die beim Menschen, nach Infektionen auftretende, dagegen fötid ist. Massgebend für die Entscheidung dieser Frage müssen namentlich solche Fälle sein, bei denen das maligne Ödem an Extremitäten oder, allgemeiner ausgedrückt, an Stellen auftritt, an denen ein Zusammenhang mit Läsionen des Darmkanals oder der Harnwege, speziell der Harnblase, ausgeschlossen ist und die Annahme von der Hand gewiesen werden kann, dass ein die Ödemflüssigkeit begleitender Fötor auf Beziehungen zu den genannten Hohlorganen zurückgeführt werden kann. Schon von diesem Gesichtspunkt aus und ferner, mit Rücksicht auf die grosse Seltenheit

[1]) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

des Vorkommens von malignem Ödem beim Menschen, halte ich es für zweckmässig, über eine hierher gehörige Beobachtung [1]) zu berichten, die ich im Oktober 1914 bei einem im Eppendorfer Krankenhaus behandelten und verstorbenen Soldaten zu machen Gelegenheit hatte. Im Anschluss daran werde ich eine Reihe mehr allgemeiner, sich auf diese interessante Erkrankung beziehender Fragen erörtern.

Die Zahl der bisher in der Literatur bekannt gewordenen Fälle von malignem Ödem des Menschen ist eine sehr geringe, und es ist mir zweifelhaft, ob bei allen tatsächlich diese Diagnose zutrifft. Solche Bedenken scheinen mir namentlich gegenüber der von Grigorjeff und Ukke als „malignes Ödem innerer Organe beim Menschen“ bezeichneten Affektion angebracht. Ich kenne die in einem russischen, militär-medizinischen Journal publizierte, Mitteilung freilich nur aus dem Referat im Zentralblatt für Bakteriologie (Bd. 25, S. 253), aber für jeden mit den Verhältnissen Vertrauten geht aus den dortigen Angaben hervor, dass die bei der 40 Std. p. m. vorgenommenen Sektion gefundenen Veränderungen nichts anderes als sogenannte Schaumorgane waren, die mit malignem Ödem nichts zu tun haben. Ausserdem bestand ein sogenanntes kadaveröses Emphysem am Hals und an der Brust bis zur 2. Rippe. Als Beweis dafür, dass tatsächlich Ödembazillen für die Entstehung der geschilderten Veränderungen verantwortlich zu machen wären, führen die Verfasser an, dass Gelatinekulturen nicht verflüssigt worden seien. Dieses Verhalten widerspricht indes direkt den hierüber in allen Lehrbüchern gemachten Angaben und meinen eigenen, an zwei verschiedenen Ödembazillenstämmen gesammelten Erfahrungen, denen zufolge der Ödembazillus Gelatine sowohl in Schüttel- als Stichkulturen konstant verflüssigt.

Von einer Kritik weiterer, in der Literatur über malignes Ödem bei Menschen vorliegender, Fälle möchte ich absehen und verweise hinsichtlich einer, gewissermassen historischen, Darstellung der ganzen Lehre von malignem Ödem auf die in den Jahren 1904—1905 im Zentralblatt für Bakteriologie publizierte Untersuchung von Ghon und Sachs „Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen“ (Zentralbl. f. Bakt. Originale 34/35). Den Ausgangspunkt für diese Studien bildete ein von den genannten Autoren als malignes Ödem gedeuteter Fall, der klinisch und anatomisch das Bild des Gasbrands darbot, aber auf Grund der bakteriologischen Untersuchung

[1]) Inzwischen habe ich im März d. J., gleichfalls bei einem (am Oberschenkel) schussverwundeten Soldaten, einen zweiten Fall von malignem Ödem untersucht, der klinisch das Bild der Gasgangrän darbot, bakteriologisch sich aber als durch den Bac. oedematis maligni verursacht herausstellte.

als malignes Ödem aufgefasst werden musste. Freilich ist der von Ghon und Sachs gefundene Bazillus von dem auf dem Gebiet der Anaërobenforschung so bekannten v. Hibler nicht als echter Kochscher Ödembazillus anerkannt worden. Die Identifizierung des sogenannten Ödembazillus begegnet also Schwierigkeiten. Mit aus diesem Grunde erachte ich es für wünschenswert, ehe ich in Erörterungen über die Züchtung des Bazillus, sein Verhalten im Körper des Versuchstiers und des Menschen eingehe, über meine im Oktober 1914 gemachte einschlägige Beobachtung zu berichten.

Der 23 jährige Musketier Z.[1]) wurde am 6. Oktober 1914 mit starker, nach einem Weichteildurchschuss aufgetretener Schwellung des ganzen linken Armes aufgenommen. Auch über der linken Brust- und Halsseite besteht starkes Ödem. Die Haut wird deshalb sofort vielfach inzidiert, wobei sich aus den angelegten Schnitten blutig-seröse Flüssigkeit entleert. Aërobe aus dieser angelegte Kulturen bleiben steril. Das Ödem geht nach dem Hals weiter und es tritt am 8. X. der Tod, wie angenommen wird, an mediastinalem Ödem ein. (Ich selbst hatte leider von der bei der Operation gewonnenen Ödemflüssigkeit nichts zu bakteriologischer Untersuchung erhalten.)

Sektion am 9. 10. 14. 27 h. p. m. An der Leiche des 186 cm langen Mannes erscheint die Haut des linken Vorderarmes schwarzgrün. Die Missfärbung erstreckt sich auf die distale Hälfte des Oberarms, dessen Oberhaut hier in grosser Ausdehnung blasig abgehoben ist. Der ganze Arm in diesem Bereich ist unförmig geschwollen, bei leisem Betasten knisternd. Der Vorderarm ist an der Streck- und Beugeseite multipel inzidiert, die Wunden sind mit Gazestreifen tamponiert. Die Vorderarmmuskulatur ist missfarben rot, beim Schneiden knisternd, von zahlreichen Gasblasen durchsetzt. Nirgends Eiter oder Fötor. Oberarmmuskulatur feucht, gleichfalls knisternd. Dieser Prozess erstreckt sich auf die linke Hälfte des Thorax und des Halses. Hier entleert sich beim Einschneiden fleischwasserartige, von feineren und gröberen Gasblasen durchsetzte Flüssigkeit. Auf der Schulterhöhe im oberen Teil der linken Thoraxhälfte fünf, Haut- und Unterhautgewebe trennende, klaffende Schnitte, mit reaktionslosen Rändern; Achselgefässe ohne abnormen Inhalt. Im linken Pleuraraum 400 ccm, rechts 200 ccm, im Herzbeutel knapp 50 ccm fleischwasserartiger Flüssigkeit. Herzfleisch knisternd; an den Lungen und Halsorganen nichts Bemerkenswertes. In den Nieren feinste Gasbläschen, in den grossen Lebervenenästen schaumiges Blut, Schleimhautemphysem des Magens.

---

[1]) Die krankengeschichlichen Daten verdanke ich meinem Eppendorfer Kollegen, Prof. Sick.



Zur Zeit der Sektion wusste ich über den klinischen Verlauf des Falles nichts und war mit Rücksicht auf den Befund von zahlreichen Gasbläschen, speziell im Muskelgewebe, geneigt, den Fall als echten Gasbrand aufzufassen, wenngleich dieser Annahme das noch bei der Sektion festgestellte, trotz Anlegung der vielen Schnitte, nicht geschwundene Ödem bis zu einem gewissen Grade entgegenstand. Auch das Bestehen des doppelseitigen Hydrothorax stimmte mit meinen verhältnismässig reichlichen, über Gasbrand gesammelten Erfahrungen nicht überein. Dazu kam, dass, wie ich nach der Sektion von dem behandelnden, auf dem Gebiet der Gasgangrän sehr bewanderten Chirurgen, Prof. Sick, erfuhr, bei Lebzeiten des Patienten nichts von Gasbildung in den Geweben beobachtet worden war.

Ausschlaggebend für die weitere Beurteilung des Falles konnte also nur die bakteriologische Untersuchung sein. Ich nahm von vornherein das Tierexperiment zur Hilfe und injizierte je einem grossen Kaninchen und Meerschweinchen von der, nach Durchtrennung der abgeglühten Haut am Halse, sich entleerenden Ödemflüssigkeit je 1 ccm subkutan am Bauch. Bei beiden Tieren hatte sich schon am nächsten Tage ein starkes Ödem entwickelt, das bei dem Kaninchen gut handtellergross um die Impfstelle lokalisiert war, bei dem Meerschwein sich von der Einstichstelle am Bauch bis zum Halse hinauf verbreitet hatte. Von diesem Tier wurde nach Anlegung eines kleinen Hautschnitts $^1/_2$ ccm fleischwasserartige Ödemflüssigkeit aspiriert und einem anderen Meerschwein (b) subkutan am Bauch eingespritzt. Das Tier ist bereits am nächsten Morgen moribund und wird durch etwas Chloroform getötet. Die Sektion zeigt ein enormes sulziges Ödem des Unterhautgewebes am ganzen Bauch, der Vorderfläche der Brust und am Hals. An den inneren Organen nichts. Das mit Ödemflüssigkeit dieses Tieres wiederum subkutan am Bauch infizierte Tier (c) geht schon in der Nacht ein. Bei der Sektion findet sich nur geringes Ödem in der Subkutis und schmutzigrote Färbung der Muskulatur. Ein kleines Quantum der Ödemflüssigkeit wird, mit steriler physiologischer Kochsalzlösung vermischt, am 12. X. einem Kaninchen (β) subkutan am Bauch eingespritzt. Das Tier verendet am 14. X. Um die Injektionsstelle besteht in handtellergrosser Ausdehnung ein stark knisterndes Ödem. Aus Einschnitten tritt von Gasblasen durchsetzte sanguinulente Flüssigkeit aus. Hiervon wird 0,1 ccm, mit Bouillon auf 1 ccm verdünnt, auf ein Meerschwein (d) am Bauch übertragen. Das Tier ist am 15. X. eingegangen. Es findet sich enormes Ödem des Unterhautgewebes über die ganze Bauchwand und die untere Hälfte der vorderen Thoraxwand verbreitet. Die sich entleerende Flüsigkeit wird mit steriler Spritze aspiriert und im Eis-



schrank konserviert. Am 28. X. wird 0,1 ccm davon auf ein Meerschwein (e) subkutan am Bauch übertragen. Das Tier geht in der Nacht auf den 29. ein und zeigt bei der Sektion sulziges, fleischwasserartiges Ödem. Auch hier die austretende Flüssigkeit aspiriert und im Eisschrank aufbewahrt. Hiervon am 9. XI. auf Meerschwein (f) 0,1 ccm am Bauch verimpft. Das Tier verendet in der Nacht auf den 11. XI. Bei der Sektion sulziges, rötliches Ödem der ganzen Bauch- und Brustwand.

Ehe ich auf eine weitere Besprechung der Versuchsergebnisse am Tier eingehe, will ich erwähnen, dass ich schon von der bei dem ersten Tier gewonnenen Ödemflüssigkeit Kulturen anlegte, die, ebenso wie bei den später infizierten Tieren, über die ich bisher berichtet habe, konstant zu einem und demselben Resultat führten. Es liessen sich regelmässig zwei Bazillenarten nachweisen, von denen die eine sowohl aërob als anaërob wuchs, während die andere ein exquisit anaërobes Wachstum darbot. Die Trennung derselben mittelst dafür in Betracht kommender Züchtungsmethoden gelang aber nicht, weil der aërobe Bazillus ein extrem üppiges Wachstum zeigte. Auch auf dem Wege der Überhitzung war es nicht möglich, ihn auszuschalten, weil er durch eine ungewöhnliche Resistenz gegen hohe Temperaturen ausgezeichnete Sporen bildete. Hingegen erwies sich der Tierkörper als absolut elektiv. Es drangen ins Blut nur die anaëroben Bazillen ein. So war es möglich, beide Bakterienarten gesondert zu untersuchen, und es ergab sich sofort, dass der aërobe Sporenbildner nach subkutaner Einverleibung selbst grösster Kulturmengen dem Tier gegenüber nicht pathogen war. Er konnte also weiterhin unberücksichtigt bleiben.

Um so mehr interessierte der in Reinkultur vorliegende Anaërobier. Es liess sich in betreff desselben aber schon vor einem eingehenderen Studium seines Verhaltens auf den verschiedenen Nährböden eins mit Sicherheit aussagen, dass es sich nicht um den sogenannten Fraenkelschen Gasbazillus handelte. Dagegen sprachen schon die bei den ersten Tieren nach Injektion der bei der Sektion entleerten Ödemflüssigkeit gewonnenen Ergebnisse, vor allem das Verhalten der Kaninchen. Diese erweisen sich dem Gasbazillus gegenüber bekanntlich vollkommen refraktär, und es konnte somit aus dem Auftreten einer mit Ödembildung einhergehenden, die Tiere meist rasch tötenden Erkrankung bei Kaninchen als feststehend angesehen werden, dass wir es mit einem anderen als dem Gasbazillus zu tun hatten.

Diese Annahme wurde weiter gestützt durch die Art und Weise der bei Meerschweinchen nach subkutaner Infektion auftretenden Erkrankung, die von der durch den Gasbazillus erzeugten total ver-



schieden war. Bei dieser eine, die Haut auf grosse Strecken abhebende, Gas, trübrötliche Flüssigkeit und zundrig zerfallenes Binde- und Muskelgewebe enthaltende, ausgesprochen tympanitischen Schall gebende Blase, bei jener ein sich von der Impfstelle verschieden weit ausbreitendes, häufig, aber nicht konstant, von kleinen und kleinsten Gasbläschen durchsetztes Ödem.

Mit dieser Feststellung musste aber auch die von mir bei der Sektion des Soldaten geäusserte Ansicht, dass dieser einer Gasgangrän erlegen sei, fallen gelassen werden. Es drängte sich vielmehr nach den, an den erst infizierten Tieren gewonnenen, Ergebnissen die Annahme auf, dass die bei dem Soldaten letal verlaufene Erkrankung dem malignen Ödem zugerechnet werden müsse.

Zur Begründung dieser Ansicht bedurfte es der Untersuchung des rein gezüchteten Anaërobiers. Er präsentierte sich als ein mässig plumpes, zum Teil Scheinfäden, aber auch längere Einzelindividuen bildendes Stäbchen mit abgerundeten Enden, das sich mit allen Anilinfarben gut tingierte, nicht aber nach Gram, wenn man diese Färbung genau nach den Angaben des Entdeckers ausführte, d. h. die Präparate nach der Jodierung in absolutem Alkohol maximal entfärbte. Sehr gut liess er sich dagegen nach der Weigertschen Methode (Entfärbung in Anilinöl-Xylol) darstellen, auch in Schnittpräparaten, wie hier vorweg bemerkt sei.

Über sein Verhalten in verschiedenen Nährböden sei folgendes erwähnt: Am geeignetsten zu seiner Züchtung erweisen sich traubenzuckerhaltige Nährsubstrate, namentlich (1—2%) Traubenzucker enthaltender Agar. In diesem wächst er bei Körpertemperatur unter Sprengung des Agarzylinders, auch ohne Sauerstoffabschluss, in übrigens uncharakteristischer Weise. Die Gasentwickelung ist bei verschiedenen, nach der gleichen Vorschrift bereiteten Traubenzuckeragar-Abkochungen sehr wechselnd, tritt mitunter erst nach 48 Stunden stärker auf. Ähnlich ist das Wachstum in Neutralrot-Agar, der dabei vollkommen entfärbt wird. Auf schräg erstarrtem Traubenzuckeragar ist Wachstum nur unter Sauerstoffabschluss zu erzielen. Ich bediene mich hierbei nach wie vor des Blücherschen Apparats, der mir bei Züchtungsversuchen von Anaërobiern bessere Resultate liefert als alle späterhin, bis in die neueste Zeit, hierfür empfohlenen Vorrichtungen. In die, die Nährböden enthaltenden, Reagensgläser bringe ich nach der Beimpfung stumpfwinkelig gebogene Glasröhrchen zwischen Wattebausch und Reagensglas so ein, dass eine direkte Kommunikation zwischen dem Luftraum der Röhrchen und der Wasserstoffatmosphäre der Glasglocke besteht. Unser Bazillus wächst dann auf Traubenzuckerschrägagar, gleichfalls unter starker Produktion von Gas, das



den Nährboden nach Abdrängung von der Wand des Reagensglases gewissermassen aufrollt und zu reichlicher Ansammlung von Kulturmasse in dem Kondenswasser führt.

Diese Züchtung empfiehlt sich vor allem für die Untersuchung der Bakterien im hängenden Tropfen und für den Nachweis etwaiger Geisseln. In dieser Beziehung hat sich für unseren Bazillus folgendes ergeben. Untersucht man möglichst bald nach Herausnahme der Röhrchen aus der Wasserstoffatmosphäre die Bazillen im hängenden Tropfen, dann sieht man an ihnen deutliche, wenn auch schwache Beweglichkeit, die mit dem Eindringen von Sauerstoff freilich sehr rasch erlischt. Immerhin wies dieser Befund darauf hin, dass der Bazillus mit Bewegungsorganen ausgestattet sein müsse, und die durch Herrn Kollegen Plaut in dankenswerter Weise vorgenommene Prüfung zeigte, dass die Bazillen sehr reichlich peritriche Geisseln tragen.

In traubenzuckerhaltiger Gelatine lässt sich das anaërobe Wachstum des Bazillus besonders gut erkennen. Der Impfstich bleibt nämlich in einer gut 1 cm betragenden Entfernung von der Oberfläche durchaus steril, erst dann fängt das Wachstum an und ist in der ganzen Länge des Impfstichs zu verfolgen. Auch diese Kulturen müssen unter Sauerstoffabschluss (in Wasserstoffatmosphäre) gehalten werden. Die Gelatine wird mit fortschreitendem Wachstum der Kultur verflüssigt. Von einer Beschreibung der einzelnen Kolonien auf Gelatine- oder Agarplatten sehe ich ab, da nichts Charakteristisches für die Differentialdiagnose gegenüber anderen Anaërobiern Verwertbares festzustellen ist.

Von flüssigen Nährböden kommen hauptsächlich Traubenzuckerbouillon und Milch in Betracht. In ersterer gedeihen die Bazillen unter Wasserstoffatmosphäre bei Bruttemperatur ausgezeichnet. Man sieht nach 1—2 Tagen die Bouillon fein mussierend, und es bedeckt sich die Oberfläche mit einer dünnen Schicht feinblasigen Schaumes. Auch an solchen Kulturen lässt sich die Eigenbewegung der Bazillen gut feststellen, während für Geisselpräparate, wie erwähnt, Traubenzucker-Schrägagarkulturen vorzuziehen sind.

Sterile Milch wird durch den Bazillus zur Gerinnung gebracht. Es scheidet sich dabei eine reichliche Schicht heller Molke ab Züchtet man in Wasserstoffatmosphäre in der von mir oben angegebenen Weise, dann ist von irgendwelcher, die Gerinnung begleitender Gasbildung nichts zu sehen, wohl aber kann man sich von einer solchen überzeugen, wenn man die Milchröhrchen mit verflüssigtem, einem höheren Schmelzpunkt als 37° besitzenden, Paraffin überschichtet, das rasch erstarrt. In solchen Röhrchen kann man bisweilen schon nach 24 Stunden, andere Male erst nach 2- bis



3 mal 24 Stunden, ja bisweilen noch später, eine sehr intensive Gasbildung beobachten, durch die der Paraffinpfropf bis in der Nähe des Wattebausches emporgehoben wird. Durch Erhitzen des Paraffins im Röhrchen sinkt der Pfropf wieder auf die Milchoberfläche herab und bewirkt so wieder einen kompletten Luftabschluss. Bei regelmässiger Kontrolle der Röhrchen kann man feststellen, dass die Gasbildung tagelang anhält, um schliesslich zu erlöschen. Die Bazillen halten sich in derartigen Milchkulturen jahrelang. Ich konnte durch Injektion von solchen in die Subkutis von Meerschweinchen bei diesen noch nach 4 Jahren das klassische Bild des rasch zum Tode führenden malignen Ödems erzeugen. Der Kaseïnzylinder nimmt im Laufe der Zeit an Masse ab, d. h. es wird das Kaseïn unter Peptonisierung verflüssigt, ohne dass es in meinen durch Jahre konservierten Milchkulturen zu einer vollkommenen Verflüssigung gekommen wäre.

Auf der Oberfläche von Kartoffeln, auch wenn diese tagelang unter Wasserstoff gehalten werden, habe ich niemals Wachstum unserer Bazillen wahrgenommen. Die ausgestrichenen Bazillen halten sich zwar auf der Kartoffeloberfläche, vermehren sich aber nicht auf ihr. Den von v. Hibler als Kulturmedium für die Differenzierung von Anaërobiern angegebenen, durch eintretende Schwärzung, die Bildung von Schwefelwasserstoff anzeigenden Hirnbrei habe ich nicht angewendet. Von seiner Anwesenheit in den Kulturen kann man sich in sehr viel einfacherer Weise durch Einhängen von Bleipapier überzeugen, das bei reichlicher Entwickelung dieses Gases momentan und stark geschwärzt wird. Ich muss indes nach meinen Untersuchungen anführen, dass für die Entstehung desselben Eigentümlichkeiten in der Zusammensetzung des Nährbodens eine Rolle spielen, die wir nicht kennen. Trotz strenger Innehaltung der gleichen Vorschriften für die Herstellung der Nährböden fallen doch nicht zwei Abkochungen gleichmässig aus. So kommt es, dass man das eine Mal eine sehr reichliche, das andere Mal eine äusserst mangelhafte Bildung von Schwefelwasserstoff in den Kulturen antrifft. Ja ich muss bemerken, dass einzelne Generationen der von mir untersuchten Kulturen. so die aus Meerschwein t, aus Ziege 3 und aus Hund 2 gezüchteten, sich durch eine ganz besonders intensive Schwefelwasserstoffproduktion, wenigstens in einzelnen Traubenzuckeragarabkochungen, auszeichneten, während andere in den gleichen Abkochungen überhaupt keinen Schwefelwasserstoff bildeten.

Diese Tatsachen lehren, dass die Fähigkeit, in Kulturen Schwefelwasserstoff zu erzeugen, nicht zu den konstanten Eigenschaften unseres Bazillus gehört, sondern von Verhältnissen abhängt, die uns vorläufig nicht ausreichend be-



kannt sind, und die wir deshalb auch nicht willkürlich ein- oder ausschalten können. Angaben über die Bildung von Schwefelwasserstoff durch Anaërobier sind deshalb auch mit einem gewissen Vorbehalt aufzunehmen, und ebenso ist die in Rede stehende Eigenschaft zur differentiell-diagnostischen Unterscheidung menschenpathogener Anaërobier, speziell soweit die von verschiedenen Autoren bei malignem Ödem gefundenen Stämme in Frage kommen, nicht recht verwertbar. Das Auftreten von Riechstoffen kann man speziell in Traubenzucker-Agarstichkulturen bequem erkennen. Es handelt sich um einen nicht direkt unangenehmen, etwas fauligen, einen Stich ins Brenzliche zeigenden Geruch, den indes auch nicht pathogene Anaërobier entwickeln, und der für die differentiell-diagnostische Trennung des uns beschäftigenden Bazillus gegenüber anderen pathogenen, wie apathogenen Anaërobiern nicht zu verwerten ist. In erstarrtem Löfflerserum wächst unser Bazillus unter Gasproduktion und geringgradiger Verflüssigung des Nährbodens.

Schon in einige Tage alten Kulturen, am besten in Traubenzucker, entwickeln die Bazillen Sporen, und zwar treten diese sowohl endständig, als auch im eigentlichen Bazillenleib auf. In ersterem Fall zeigen die Stäbchen eine kolbige Anschwellung, in letzterem eine spindelige Auftreibung. Die Sporen selbst sind meist eiförmig, verhältnismässig gross, stark lichtbrechend.

Die von Kolle und Hetsch in ihrem „Lehrbuch der experimentellen Bakteriologie usw.“ auf Tafel 34 Fig. d gegebene Abbildung ausschliesslich endständiger, herzförmiger Sporen entspricht den tatsächlichen Verhältnissen ganz und gar nicht. Es kommen sicher, wie auch das von mir beigegebene Photogramm zeigt, neben mittelständigen, endständige Sporen vor, wenn auch nicht, wie A. Hibler angibt, überwiegend. Mit v. Baumgarten [„Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen“ (1911 S. 517)] stimme ich darin überein, dass endständige Sporen ungleich seltener als mittelständige angetroffen werden. In grossen Mengen finden sich die Sporen, wenigstens nach den von mir, an meinen beiden von Menschen gewonnenen Stämmen, gemachten Erfahrungen in den Kulturen niemals. Ihre Darstellung gelingt am besten nach Chromsäurebeizung und Färbung in kochender Ziehlscher Karbol-Fuchsinlösung. Die besten Resultate erhielt ich durch eine 3 Minuten lange Beizung in 5%iger Chromsäurelösung. Die Sporen vertragen eine ¾stündige Erhitzung der Agarkulturen auf 90°.

Als Gesamtergebnis der über die Morphologie und Biologie unseres Bazillus festgestellten Tatsachen lässt sich somit folgendes aussagen. Er stellt ein absolut anaërobes mit peritrichen Geisseln versehenes,



bewegliches, sich mit allen Anilinfarben, aber nicht nach der Gramschen Methode, färbendes Stäbchen dar, das am besten bei Körpertemperatur in traubenzuckerhaltigen Nährböden, unter starker Gasentwickelung in diesen, wächst, das Neutralrotagar entfärbt, Milch unter Gasentwickelung zur Gerinnung bringt; mit nachfolgender, geringgradiger Peptonisierung des ausgefällten Kaseïns, das Gelatine verflüssigt und mittelständige, seltener auch endständige, resistente Sporen bildet und bei den üblichen Laboratoriums-Versuchstieren (Meerschweinchen, Kaninchen) nach subkutaner Infektion ein, oft mit Bildung feiner Gasblasen einhergehendes, verschieden starkes, meist sanguinulentes, bisweilen schon nach 24 Stunden zum Tode führendes Ödem erzeugt.

Sind wir berechtigt, auf Grund dieser Merkmale den in Rede stehenden Bazillus mit dem Kochschen Ödembazillus zu identifizieren? Ich stehe nicht an, diese Frage zu bejahen, obwohl die Angaben der Lehrbücher hinsichtlich einzelner der hier zur Charakteristik des Bazillus gemachten Angaben von den meinen abweichen. Das gilt schon bezüglich der Färbung. So erklären Kolle und Hetsch (l. c. S. 362) [auch in der 3. Auflage], dass sich der Bazillus auch nach Gram färbt. Auch v. Baumgarten (l. c. S. 517) behauptet das gleiche, unter Berufung auf Kutscher, und sagt: „Auch die Ödembazillen sind, wie zuerst Kutscher in Widerlegung der früheren entgegengesetzten Annahme gezeigt hat, grampositiv“. Anders von Werdt (Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann Bd. 4 S. 849). Er äussert sich zwar zunächst in dem Sinne, dass der Ödembazillus „auch nach Gram färbbar ist“, fügt indes hinzu, indem er sich dabei auf v. Hibler stützt, „dass er sich durch längere Alkoholeinwirkung leicht entfärben lässt“, und dass darauf wohl die widersprechenden Angaben hierüber unter den älteren Autoren zurückzuführen sind. Ich habe schon weiter oben angegeben, dass, wenn man die Gramsche Färbung nach der Vorschrift des Erfinders dieser Methode vornimmt, d. h. maximal durch absoluten Alkohol entfärbt, sich dann der maligne Ödembazillus vollkommen entfärbt, d. h. mit anderen Worten, er ist nach Gram nicht färbbar. Koch und Gaffky haben über das Verhalten der Ödembazillen gegenüber der Gramfärbung überhaupt nichts erwähnt, konnten es auch nicht, da die von Gram erst im Jahre 1884 veröffentlichte Methode [erschienen in den damals von Friedländer redigierten ausgezeichneten „Fortschritten der Medizin“ Bd. II. S. 185 ff.) zur Zeit ihrer Publikationen noch nicht bekannt war. Ich behaupte also, dass, wenn man, der Gramschen Anweisung entsprechend, absoluten Alkohol so lange einwirken lässt, bis die Präparate vollkommen entfärbt er-



scheinen, dann die Ödembazillen im Ausstrich, wie im Schnittpräparat, die Färbung nicht behalten. Ganz anders steht es mit der Weigertschen Färbung, die sich von der Gramschen durch die hier mit Anilinöl-Xylol vorgenommene Differenzierung vollkommen unterscheidet. Mit dieser Methode sind die Ödembazillen vortrefflich darzustellen und heben sich dann im Schnitt, bei Vorfärbung mit Lithionkarmin, sehr gut durch ihr schwarzblaues Kolorit von dem roten Gewebsgrund ab.

Ausgezeichnete Resultate liefert auch die Pappenheim-Unnasche Pyronin-Methylgrünfärbung, bei der man durch eine Farblösung eine prachtvolle Doppelfärbung erhält. Die Bazillen erscheinen leuchtend rot gegenüber dem Blau der Gewebe.

Ebensowenig wie hinsichtlich der Färbung ist es bezüglich der Kultivierung des Ödembazillus möglich, sich auf Koch und Gaffky zu berufen, weil beide Autoren nach dieser Richtung kaum irgendwelche Untersuchungen angestellt haben. Es erscheint mir deshalb bis zu einem gewissen Grade willkürlich, wenn von Werdt in dem sonst von ihm so objektiv gehaltenen Artikel „Malignes Ödem“ (l. c.) den Ghon-Sachsschen Bazillus mit dem echten Ödembazillus deswegen nicht für identisch hält, weil der Kochsche Bazillus erstarrtes Serum verflüssigt, der Ghon-Sachssche nicht, weil der Kochsche Bazillus das Kaseïn der geronnenen Milch auflöst, der Ghon-Sachssche Bazillus nicht, weil die Sporen des Kochschen Bazillus sehr viel hitzebeständiger sind als die des Ghon-Sachschen. Über alle diese Punkte wissen wir weder durch Koch, noch durch Gaffky, auch nur das Geringste, und die genaue Untersuchung einer sehr grossen Anzahl verschiedener Stämme des Ödembazillus, speziell solcher, die von menschlichen malignen Ödemfällen gewonnen wurden, fehlt bisher. Es wird auch schwer sein, hierüber ausgedehnte Erfahrungen zu sammeln, weil die Erkrankung bei Menschen eine so seltene und dem einzelnen Beobachter daher kaum Gelegenheit geboten ist, grösseres einschlägiges Material zu sammeln.

Die vorher von mir hervorgehobenen Unterscheidungsmerkmale des malignen Ödembazillus gegenüber dem Ghon-Sadisschen rühren von dem auf dem Gebiet der Anaërobenforschung anerkannten, leider so früh verstorbenen v. Hibler. Aber von den drei von ihm gezüchteten Stämmen des Ödembazillus bezieht sich kein einziger auf malignes Ödem des Menschen, sondern einer derselben wurde aus Gartenerde, die beiden andern aus der Milz eines an malignem Ödem verendeten Maultiers, bzw. aus getrocknetem Muskel eines an puerperaler Septikämie zugrunde gegangenen Rindes gewonnen.

Und noch ein Unterscheidungsmerkmal wird von v. Werdt,



gleichfalls unter Berufung auf v. Hibler, als dazu nötigend herangezogen, den Ghon-Sachsschen von dem Kochschen Ödembazillus zu trennen, ich meine die Verschiedenheit der Wirkung beider auf den Tierkörper. Bei Injektion mit dem Kochschen Bazillus ist die Ödemflüssigkeit hämorrhagisch, beim Ghon-Sachsschen Bazillus rein serös.

Auf diesen letzten Punkt muss ich etwas ausführlicher eingehen, weil er meines Erachtens absolut kein durchgreifendes Unterscheidungsmerkmal darstellt. Hat man eine grössere Anzahl von Tierversuchen vorgenommen, so überzeugt man sich, dass der Befund nicht einmal bei einer und derselben Tierart gleichmässig ist, und dass er erst recht bei verschiedenen Tierarten differiert. Im allgemeinen trifft es zwar zu, dass, speziell beim Meerschwein, die das Unterhaut- und Zwischenmuskelgewebe durchsetzende Flüssigkeit eine sanguinulente Beschaffenheit besitzt, die am zweckmässigsten als fleischwasserartig bezeichnet werden kann. Indes kommen auch rein seröse Ergüsse vor. Man kann vielleicht sagen, dass je näher der Injektionsstelle, desto mehr der blutige Charakter der Ödemflüssigkeit überwiegt und dass sie mit der grösseren Entfernung von dieser eine mehr seröse Beschaffenheit annimmt. Wenngleich, wie ich ausdrücklich betone, vielfach Ausnahmen von dieser Regel vorkommen. Übrigens hat Koch nirgends von einer hämorrhagischen Beschaffenheit der Ödemflüssigkeit, sondern von einem rötlich gefärbten „Serum“ gesprochen. Und auch Gaffky bezeichnet „die Ödemflüssigkeit als klar und von rötlicher Farbe“.

Bei dem mir als Ausgangspunkt für diese Mitteilungen dienenden Krankheitsfall war die bei der Operation aus multiplen Einschnitten entleerte Flüssigkeit blutig-serös. Die aus, bei der Sektion angelegten, Inzisionen austretende Flüssigkeit wurde von mir als fleischwasserartig bezeichnet. Freilich war dieselbe im Gegensatz zu den Angaben von Koch von Gasblasen durchsetzt, aber ganz in Übereinstimmung mit seinen Befunden völlig geruchlos. Dieses Verhalten konnte ich auch bei meinen sehr zahlreichen, an mehr als 30 Meerschweinchen, etwa 20 Kaninchen, 4 Ziegen und mehreren Hunden vorgenommenen Tierversuchen konstatieren. Die Ödemflüssigkeit war indes regelmässig frei von Fötor, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von Gasblasen durchsetzt. Meine Befunde decken sich also mit den von Gaffky (l. c.) geschilderten. Ich bin aber auch in der Lage, den Beweis dafür zu erbringen, dass es sich bei der Gasbildung schon um ein vitales Phänomen handelt, welches nicht auf eine erst postmortal stattfindende Vermehrung der Bazillen zurückzuführen ist. Man kann nämlich schon beim lebenden

Tier bei vorsichtigem Palpieren deutliches Knistern feststellen. Voraussetzung dabei ist, dass das Ödem ein nicht zu gewaltiges ist, wie man es beispielsweise bei Ziegen beobachtet. Dann ist es bei der Dicke der das Gewebe durchsetzenden Flüssigkeitsschicht schwer oder direkt unmöglich, die der Flüssigkeit beigemengte Luft palpatorisch nachzuweisen.

In den Ehrlich-Briegerschen, gemeinhin auch jetzt noch dem malignem Ödem zugerechneten, Fällen war die in den Maschen des Gewebes angesammelte Flüssigkeit auch mit Gasblasen untermischt, aber übelriechend. Ich will es indes dahingestellt sein lassen, ob man daraufhin befugt ist, die Identität der von ihnen gefundenen, freilich nicht kultivierten, Bazillen mit malignen Ödembazillen von der Hand zu weisen. Ich kann nur behaupten, dass meine Erfahrungen am Menschen wie im Tierversuch die von Koch und Gaffky gegebene Schilderung der Geruchlosigkeit der Ödemflüssigkeit und, bezüglich der Gasbeimengung, die Darstellung von Gaffky bestätigen.

Wir würden also als Charakteristikum des Ödembazillus hinzustellen haben seine Befähigung, bei Mensch und Tier die Ausschwitzung meist rötlich gefärbten, bisweilen aber auch vollkommen wasserklaren, rein serösen, konstant geruchlosen Serums im Unterhaut-, bzw. Zwischenmuskelgewebe zu erzeugen.

Von sonstigen Sektionsbefunden beim Tier möchte ich noch erwähnen das Auftreten eines meist doppelseitigen Hydrothorax. Namentlich bei Kaninchen bin ich ihm öfter begegnet. Regelmässig ist das Auftreten dieser Ergüsse im Pleuraraum aber durchaus nicht. Ganz enorm waren sie bei den zu meinen Versuchen verwendeten Ziegen. Bei Meerschweinchen fehlen sie meist; auch bei diesen Tieren ist, abgesehen von den Veränderungen am Unterhaut- und Zwischenmuskelgewebe, der Sektionsbefund ein vollkommen negativer, Durch Rückimpfung der Ödemflüssigkeit auf Traubenzuckeragar gelingt es mühelos, wieder Reinkulturen zu erlangen und durch wiederholte Tierpassagen eine erhebliche Steigerung der Virulenz zu erzielen.

Durch Aspirieren mit sterilen Spritzen kann man bei Meerschweinchen und Kaninchen bis 5 und 10 ccm, bei Ziegen erheblich grössere Mengen der Ödemflüssigkeit sammeln. Man erhält so ein sehr brauchbares, wenn sorgfältig verschlossen und im Eisschrank konserviert, sich unbegrenzt lange haltendes, für spätere Infektionsversuche sehr geeignetes Material. Es ist das deshalb sehr wertvoll, weil durch Jahre auf künstlichen Nährboden fortgezüchtete Stämme nicht nur ihre Virulenz allmählich einbüssen, sondern auch die Fähigkeit verlieren, Sporen zu bilden.

Ob das bei allen Stämmen des malignen Ödembazillus zutrifft, kann ich nicht entscheiden, wohl aber angeben, dass der erste meiner beiden Stämme im 4. Jahre schliesslich einging, als ich die Weiterübertragung auf Traubenzuckeragar einmal längere Zeit unterlassen hatte. Nur die Milchkulturen scheinen hiervon eine Ausnahme zu machen. Ich konnte, wie bereits oben erwähnt, mit solchen noch erfolgreiche Übertragungsversuche auf Meerschweinchen und Kaninchen anstellen, nachdem sie durch Jahre bei Bruttemperatur unter Paraffinabschluss aufbewahrt worden waren. Auch andere Bakteriologen scheinen, wie ich aus brieflichen Mitteilungen weiss, mit dem Absterben von Ödembazillenkulturen ähnliche Erfahrungen gemacht zu haben. Ich halte es für wichtig, auf diese Vorkommnisse aufmerksam zu machen. Sie sind meines Erachtens darauf zurückzuführen, dass die betreffenden Kulturen die Fähigkeit, Sporen zu bilden, allmählich verlieren. In den mir zugängigen Lehrbüchern und Arbeiten über malignes Ödem habe ich nirgends einen Hinweis darauf gefunden. Wer dauernd virulente Kulturen zu besitzen wünscht, tut gut, längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Stämme immer wieder einmal auf Meerschweinchen oder Kaninchen zu übertragen und von dem dann erzeugten Ödem wieder auf künstliche Nährböden zurückzuimpfen.

Ich wende mich nunmehr zu einer Besprechung der am Ort der Infektion durch den Bazillus bei Mensch und Tier bewirkten Veränderungen und beginne zunächst mit den letzteren. Über die makroskopischen Verhältnisse glaube ich alles Wesentliche erwähnt zu haben. Hier trage ich noch nach, dass man bei grösseren Tieren, wie Ziegen, nach Einverleibung sehr kleiner Mengen des Virus, einen mehr chronischen Verlauf beobachten kann. So ging eine Ziege (Nr. 4), der knapp ½ ccm der von Ziege 3 stammenden Ödemflüssigkeit am Bauch einverleibt war, erst nach 7 Tagen zugrunde. Es war zu einem, von der Impfstelle aus weit verbreiteten, brettharten Infiltrat gekommen, aus dem sich bei der Sektion sanguinulente Flüssigkeit, ohne jede Beimengung von Gasblasen, entleerte. In beiden Pleuraräumen sehr reichlicher blutigwässeriger Erguss. Aus Subkutis und Herzblut wurden die Bazillen in Reinkultur gezüchtet. Man sieht, dass die Dosierung des Virus und die davon abhängige grössere und geringere Akuität des Prozesses auf der einen Seite und andererseits die Grösse des Versuchstieres nicht ohne Einfluss auf den klinischen Verlauf und auf den anatomischen Befund an der Stelle der Infektion sind.

Der nun folgenden histologischen Darstellung liegt die Durchmusterung einer grossen Anzahl von Schnitten zugrunde, die



aus dem ödematösen Gewebe von Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen hergestellt und teils einfach mit Eosin-Hämatoxylin, teils mit polychromem Methylenblau, teils nach der Weigertschen und nach der Pappenheim-Unnaschen Methode gefärbt waren.

Schon bei Betrachtung derartig behandelter Schnitte mit blossem Auge fällt das weitmaschige subkutane Gewebe und die strotzende Füllung der in ihm verlaufenden Gefässästchen auf. Das Mikroskop zeigt, dass es sich bei diesen um kleine Venen handelt, die wandständig einen schmalen Saum von weissen Elementen tragen. Einzelne Arterienästchen sind mit Fibrin und Leukozyten verstopft. In dem lockeren feinfaserigen Bindegewebe liegen allenthalben kleine einkernige, rundliche Zellen zerstreut, stellenweise in etwas dichteren Häufchen zusammen. Diese Veränderungen erstrecken sich auch in das intramuskuläre Gewebe. An, nach der Bestschen Methode tingierten, Schnitten überzeugt man sich von dem Fehlen von Glykogen und von Fibrin in der Ödemflüssigkeit. Ebenso fehlen, wie mit Methylgrün-Pyronin behandelte Schnitte lehren, Plasmazellen vollständig.

In vortrefflicher Weise gelangen gerade in solchen Schnitten die im Gewebe vorhandenen Bakterien zur Anschauung. Sie durchsetzen dieses ziemlich gleichmässig, stellenweise in dichteren Schwärmen. Auch nach der Weigertschen Methode gefärbte Schnitte orientieren über die Verbreitung der Bakterien sehr gut. Namentlich bei Meerschweinchen findet man sie in dem lockeren, zwischen Subkutis und Muskulatur befindlichen Bindegewebe, wie auch in den, die einzelnen Muskelgruppen und ihre Bündel trennenden, Bindegewebszügen. Hier sieht man sie bisweilen in ganz enormen Mengen, und sie heben sich als dunkelblaue Säume von dem Rot des Gewebes scharf ab. An solchen Stellen ist auch die Muskulatur schwer geschädigt. Sie nimmt ein schmutzigrotes Kolorit an, ist gequollen, glasig, aneinanderstossende Bündel verschmelzen zu klumpigen Massen miteinander. Von Querstreifung ist an ihnen nichts mehr zu erkennen. Die zelligen Elemente in den äusseren Gefässwandschichten, ebenso wie die, in den bindegewebigen Septen zwischen einzelnen Primitivbündeln liegenden, Zellen vergrössern sich, vermehren sich wohl auch zum Teil, und so entstehen verschieden dichte Zellhaufen, in denen spindelige oder ovale, ein leicht körniges Protoplasma aufweisende Zellen hervortreten, während echte polynukleäre Leukozyten entweder ganz fehlen oder doch der Masse nach durchaus zurücktreten. Hier und da ist es zu einer direkten Überschwemmung des Gewebes mit Ödemflüssigkeit gekommen, innerhalb deren, namentlich in Pyronin-Methylgrün-





schnitten, durch ihre schönrote Färbung sich scharf abzeichnende, Bazillenschwärme hervorleuchten.

Ich schliesse hieran gleich die Befunde an den bei der Sektion herausgeschnittenen Gewebsstücken des an malignem Ödem verstorbenen Soldaten. Auch hier Quellung der breiteren bindegewebigen Septen, wie der schmalen, die einzelnen Muskel-Primitiv- und Sekundärbündel trennenden Züge. Die Muskulatur zum Teil der Länge nach in Fibrillen gespalten, zum Teil in klumpig-schollige Massen umgewandelt, an anderen Stellen mit vollkommen erhaltener Querstreifung und intakten Muskelkernen. So können Gruppen normaler Muskelbündel von anderen umgeben sein, denen jede Struktur fehlt; hier und da sieht man auch runde oder ovale Spalträume im Muskelgewebe oder zwischen diesem und Bindegewebe. Indes steht diese, durch Gasproduktion und dadurch bewirkte Auseinanderdrängung, wohl auch durch Einschmelzung von Muskulatur und Bindegewebe entstandene, Hohlraumbildung nicht im Vordergrund, sondern es überwiegt auch hier, wie beim Versuchstier, eine Durchsetzung der Gewebe mit Flüssigkeit, die stellenweise zu einer äusserst feinkörnigen Masse (Fixierungseffekt?) geronnen ist. Die beim Versuchstier nachgewiesene strotzende Füllung der Venen und die an einzelnen Arterienästchen beobachtete Leukozyten-Fibrinabscheidung habe ich beim Menschen nicht beobachtet. Vielleicht hätte sie sich, bei Untersuchung einer noch grösseren Anzahl von Gewebsstücken, doch auffinden lassen. Dagegen fehlt es nicht an den durch Schwellung und Proliferation adventitieller und periadventitieller Zellen hervorgebrachten, umschriebenen Zellhaufen. Die Bazillen fanden sich, analog wie beim Tier, teils als einzelne Exemplare zerstreut im Gewebe, teils in dichten Zügen, namentlich an Stellen stärkeren Ödems.

Wie man sieht, besteht zwischen dem beim Versuchstier künstlich erzeugten und beim Menschen spontan entstandenen malignen Ödem weitgehende Übereinstimmung in den feineren Gewebsveränderungen. Und die von mir gegebene Schilderung steht auch gut im Einklang mit der von Ghon und Sachs, in seiner mehrfach zitierten Arbeit, in dieser Hinsicht entworfenen Darstellung, wohl der eingehendsten über menschliches malignes Ödem. Nun wird aber, wie erwähnt, der Ghon-Sachssche Bazillus von v. Hibler-Werdt als mit dem Kochschen Ödembazillus nicht identisch anerkannt. Ich habe zu dieser Frage bereits weiter oben Stellung genommen und komme hier nur deshalb noch einmal darauf zurück, weil durch die genannten Autoren ein Moment nicht hervorgehoben wird, das meines Erachtens



mehr als die anderen Unterscheidungsmerkmale dazu berechtigen würde, den Ghon-Sachsschen Bazillus von dem echten Ödembazillus abzutrennen. Ich meine sein Verhalten gegenüber Kaninchen. Bei diesen trat, nach Infektion mit dem Ghon-Sachsschen Bazillus, selbst nach Einverleibung grösserer Reinkulturmengen stets nur eine rein lokal bleibende, keine Neigung zur Progredienz zeigende Schwellung der Haut und Subkutis ein, der die Tiere niemals erlagen. Anders bei dem Kochschen und dem von mir isolierten, wie ich glaube, mit dem Kochschen identischen Bazillus. Ihnen gegenüber reagiert das Kaninchen genau so prompt mit einem schweren, sich rasch ausdehnenden, tödlich verlaufenden Ödem wie das Meerschweinchen. Ob es aus menschlichem malignem Ödem gezüchtete Stämme gibt, die dem Kaninchen gegenüber ähnlich schwach und uncharakteristisch wirken, wie der Ghon-Sachssche Bazillus, weiss ich nicht. Einstweilen möchte ich empfehlen, daran festzuhalten, dass das Kaninchen ein zur experimentellen Erzeugung von malignem Ödem gleich geeignetes Versuchstier darstellt wie das Meerschweinchen. Ja, ich rate sogar, von vorneherein das Kaninchen als Versuchstier neben Meerschweinchen zu verwenden, um bei klinisch und anatomisch zweifelhaften Fällen ins klare darüber zu kommen, ob malignes Ödem oder Gasgangrän vorliegt.

In den Lehrbüchern fehlen zum Teil Angaben über diesen Punkt. So in der von Werdtschen Bearbeitung des malignen Ödems (l. c.). v. Baumgarten dagegen führt an, dass der Ödembazillus nicht nur auf kleine Tiere (Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen)..... übertragbar ist. Ebenso äussert sich Kolle-Hetsch.

Was die Art der bei Tier und Mensch gesetzten Veränderungen anlangt, so lässt sich dieselbe dahin charakterisieren, dass es sich um eine Kombination von Vorgängen, wie sie der Gasbazillus erzeugt, mit mächtiger Transsudation einer serös-sanguinulenten Flüssigkeit in die Gewebe handelt, und dass eigentlich entzündliche Prozesse, ebenso wie bei der Gasgangrän, durchaus in den Hintergrund treten. Die von Koch eingeführte Bezeichnung „malignes Ödem" hat also den Nagel auf den Kopf getroffen.

Es kommen indes, wenn auch anscheinend recht selten, hiervon Ausnahmen vor. Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung der Ghon-Sachssche Fall, der klinisch als Gasgangrän imponierte. In gewisser Hinsicht auch der von mir beobachtete, bei dem, allerdings nur klinisch, die Erscheinungen eines schweren, sehr ausgebreiteten Ödems bestanden, während an der Leiche, wenigstens stellenweise, der Befund an die



Verhältnisse bei der Gasgangrän erinnerte. Trotzdem fehlen hier wie dort Fraenkelsche Gasbazillen. Daraus folgt, dass bisweilen das klinische Bild der Gasgangrän durch Infektion mit Ödembazillen verursacht werden kann, und dass für die Deutung eines Falles als Gasgangrän oder malignes Ödem nur der bakteriologische Befund massgebend ist.

Mikroskopisch wird sich, wie ich glaube, die Entscheidung immer mühelos fällen lassen. Schon das tinktorielle Verhalten der Bakterien ist hierfür ausschlaggebend. Die des malignen Ödems werden nach der Gramschen Methode entfärbt, die der Gasgangrän sind gramfest. Diese Methode ist also differentielldiagnostisch heranzuziehen, namentlich in solchen Fällen, wo eine bakteriologische Untersuchung aus irgendwelchen Gründen nicht ausgeführt werden kann. Auch das histologische Bild der beiden in Frage kommenden Prozesse ist recht verschiedenartig. Bei der makroskopischen Betrachtung von Gewebsschnitten von Gasgangränmaterial fällt deren wabenartiges, an den Durchschnitt eines Schwammes erinnerndes, Aussehen auf, das sich aus der massenhaften Anwesenheit der das ergriffene Muskelbindegewebe durchsetzenden gashaltigen Hohlräume erklärt. Im Gegensatz dazu sieht man solche an Gewebsschnitten von malignem Ödem nur spärlich, so dass eine schüttere Struktur der Schnitte, wie bei der Gasgangrän, vollkommen fehlt. Diese Unterschiede treten unter dem Mikroskop womöglich noch schärfer hervor, und sie werden dem mit den Verhältnissen vertrauten Untersucher wohl stets ermöglichen, eine bestimmte Diagnose nach der einen oder anderen Richtung zu stellen.

Ist nun die Ätiologie des malignen Ödems eine einheitliche, d. h. kommt für die Entstehung desselben lediglich der von Koch als maligner Ödembazillus bezeichnete Erreger in Betracht? Eine sichere Entscheidung dieses wichtigen Punktes ist meines Erachtens zur Stunde noch nicht möglich. Ich sehe dabei von der Ätiologie der spontan bei Haustieren auftretenden Erkrankung, über die mir eigene Erfahrungen nicht zur Seite stehen, ab und beschränke mich lediglich auf die Erörterung der Angelegenheit, so weit das in Rede stehende Leiden den Menschen betrifft. Die Schwierigkeiten, die sich der Beantwortung dieser Frage entgegenstellen, liegen vor allem darin, dass weder Koch noch Gaffky eine so scharfe Charakteristik des Bazillus in biologischer Richtung gegeben haben, dass eine Identifizierung mit später gefundenen, als Erreger des malignen Ödems gedeuteten, Bazillen nicht möglich war. So ist es gekommen, dass gewisse Eigenschaften derartiger Bazillen, wie geringere Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen höhere



Hitzegrade, Ausbleiben der Peptonisierung des in Milchkulturen ausgefällten Kaseïns, Entstehung eines rein serösen, nicht sanguinulenten Ödems bei geeigneten Versuchstieren, für ausreichend erklärt wurden, um die betreffenden Bazillen von dem echten Kochschen Bazillus abzutrennen. Deshalb ist durch v. Hibler-Werdt der Ghon-Sachssche Bazillus als nicht identisch mit dem eigentlichen Kochschen Ödembazillus erklärt worden, und ich halte es für möglich, dass auch der von mir gefundene, nicht in allen Punkten die nach v. Hibler-Werdt dem Kochschen Ödembazillus zukommenden Eigenschaften aufweisende, Anaërobier das gleiche Schicksal teilen wird, obwohl er von einem, klinisch das Bild des malignen Ödems darstellenden, einen Menschen betreffenden Fall stammte und obwohl er im Experiment, nicht nur bei kleineren Laboratoriumstieren, sondern auch bei grösseren Wiederkäuern, wie Ziegen, das klassische, regelmässig zum Tode führende Krankheitsbild des malignen Ödems ausgelöst hat. Sollte dieser Standpunkt allgemein geteilt werden, dann müsste die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Ätiologie des malignen Ödems des Menschen keine einheitliche ist, und dass verschiedene, wenn auch einander sehr nahestehende, Anaërobier die Fähigkeit besitzen, malignes Ödem zu erzeugen. Vielleicht liefert der jetzige, in jeder Beziehung furchtbare, Krieg Gelegenheit zur Beobachtung weiterer Fälle von malignem Ödem beim Menschen und führt damit zu einer Klärung der ebenso interessanten, wie praktisch wichtigen Frage.

Eins aber haben die bis jetzt bekannt gewordenen, wenn auch spärlichen, Fälle von malignem Ödem des Menschen gelehrt, dass von einer Immunität desselben gegen die Krankheit, wie sie Brieger und Ehrlich annahmen, ebensowenig die Rede sein kann, wie davon, dass für die wirksame Ansiedelung des Ödembazillus im menschlichen Körper erst dessen Befallenwerden von gewissen Infektionskrankheiten, wie Typhus, vielleicht auch Diphtherie, erforderlich wäre. Speziell der von mir mitgeteilte Fall zeigt zur Evidenz, dass auch ein bis dahin ganz gesunder, muskelkräftiger, in der Blüte der Jugend stehender Mensch an malignem Ödem erkrankt[1]), wenn nur die Bedingungen für die Weiterentwickelung des eingedrungenen Ödembazillus gegeben sind. In dieser Beziehung scheinen Schussverletzungen, wie sie der Krieg mit sich bringt, besonders günstig zu sein.

[1]) In diesem Sinne ist auch mein zweiter Fall vom März d. J. zu verwerten. cf. Fussnote S. 4.



Als Eintrittspforte für den Erreger des malignen Ödems beim Menschen darf wohl für die Mehrzahl aller Fälle die Haut angesehen werden. Ich halte es auch nur für statthaft, in solchen Fällen von malignem Ödem zu sprechen, wo die Infektion an der Körperoberfläche sitzt und es zu einem sicht- und fühlbaren, das Unterhautgewebe und eventuell tiefere Schichten betreffenden Ödem gekommen ist. Es ist meines Erachtens einstweilen durchaus unzulässig, den Begriff des malignen Ödems auf innere Organe zu übertragen, wie es Grigorjeff und Uckegetan haben. Eine derartige Erkrankung kennen wir bis jetzt nicht. Dagegen kann es keinem Zweifel unterliegen, dass der maligne Ödembazillus auch von inneren Organen aus in den Körper eindringen und zu schweren, Gesundheit und Leben bedrohenden, Erkrankungen führen kann, ähnlich wie der Gasbazillus. Die Zahl der in der Literatur vorliegenden Beobachtungen ist eine zu geringe, um schon jetzt zu gestatten, dass, ähnlich wie beim Gasbazillus, beispielsweise bei seiner Einwirkung auf den weiblichen Genitalapparat (Physometra, Tympania uteri), auch für den Ödembazillus bestimmte klinische und pathologisch-anatomische Krankheitsbilder aufgestellt werden.

Konsequent durchgeführte bakteriologische Blutuntersuchungen am Lebenden und an der Leiche werden unsere Kenntnisse nach dieser Richtung zu fördern imstande sein. Lediglich der Durchführung dieser Methode verdanke ich es, dass ich im Jahre 1910, gelegentlich der Obduktion einer an den Folgen eines Aborts verstorbenen 28jährigen Frau, im Leichenblut einen als malignen Ödembazillus identifizierten Mikroben fand. Nur auf der Traubenzuckerplatte fand sich eine, von einer Gasblase umgebene Kolonie, die durch Weiterzüchtung, und vor allem durch ihr Verhalten dem Tierkörper gegenüber, als Ödembazillenkultur erkannt wurde. Die anderen, mit Leichenblut beschickten, Platten (Glyzerinagar und Gallenagar) blieben steril. Vom Cavum uteri, dessen Schleimhaut an der vorderen Wand einige kleinere, weissliche, leicht abstreifbare Auflagerungen zeigte, ist freilich nicht gezüchtet worden. Aber ich glaube, dass man, auch bei weitgehender Skepsis, hier die Annahme als berechtigt wird anerkennen müssen, dass der Ödembazillus tatsächlich vom Uterus aus eingedrungen ist. An den inneren Organen fehlten jegliche Veränderungeu, speziell bestand keine Schaumleber; vital hatte eine bakteriologische Blutuntersuchung nicht stattgefunden. Die Frau ging nach knapp 2tägigem Krankenhausaufenthalt zugrunde. Sie kam mit den Erscheinungen einer universellen Peritonitis auf und wurde noch laparotomiert, wobei sich einige Liter übelriechenden, schmierigen

dünnflüssigen Eiters entleerten. Von diesem standen mir Proben zur bakteriologischen Untersuchung nicht zur Verfügung.

Trotz aller Unvollständigkeit der Beobachtung ist der Fall meines Erachtens doch sehr lehrreich. Zeigt er doch, dass es zu einer Ödembazillen-Bakteriämie kommen kann, ohne dass an der Stelle der Invasion (im Uterus) irgendwelche auf die Anwesenheit dieses Bazillus hinweisende Veränderungen gesetzt sind. Genau das gleiche kennen wir, dank den ausgezeichneten Untersuchungen von Schottmüller, auch vom Gasbazillus. Auch er kann im Cavum uteri, und zwar schon bei vitaler Untersuchung, angetroffen werden, ohne dass der Uterus selbst in spezifischer Weise (Physometra, Tympania uteri) erkrankt ist.

Ob es unter dem Einfluss des in den Uterus eingedrungenen Ödembazillus zu ödematöser Durchtränkung der Wandungen dieses Organs, eventuell unter gleichzeitiger Durchsetzung mit feineren und gröberen Gasbläschen, kommen kann, wie am Unterhautgewebe nach Infektion von der Haut aus, muss erst festgestellt werden. Sollte das zutreffen, dann würde man allerdings berechtigt sein, auch von einem malignen Ödem des Uterus zu sprechen.

Auch von der Mundhöhle aus sind Infektionen mit dem Ödembazillus beobachtet worden. In dem Ghon-Sachsschen Fall, über dessen Zugehörigkeit zum malignen Ödem allerdings die Ansichten auseinander gehen, würde der Darmkanal als Eingangspforte in Betracht kommen.

Immunisierungsversuche gegen malignes Ödem sind von verschiedenen Autoren angestellt worden. Die hierüber bekannten Tatsachen finden sich in der wiederholt zitierten Arbeit v. Werdts in dem Kolle-Wassermannschen Handbuch. Ich bin, abweichend von dem, namentlich von französischen Forschern, sowie von Markoff, geübten Verfahren so vorgegangen, dass ich das, bei experimentell erzeugtem, tödlich verlaufendem malignem Ödem von Kaninchen in der Brusthöhle dieser Tiere angesammelte, Transsudat aspirierte und Meerschweinchen subkutan injizierte. Zwar tritt dann bei den Tieren auch ein teigiges, unter Umständen sogar progredientes Ödem ein, das sich aber nach einigen Tagen wieder vollkommen zurückbildet. Derartig vorbehandelte Tiere erkranken dann bei einer subkutanen Infektion mit virulentem Kulturmaterial überhaupt nicht mehr.

Gegen ein bereits ausgebrochenes, experimentell erzeugtes malignes Ödem erweist sich dieses Transsudat indes völlig machtlos.

Eine spezifische Therapie gegen das in Rede stehende Leiden, sei es künstlich hervorgerufen, sei es spontan entstanden, kennen wir bisher nicht. Man muss sich deshalb bei den, zum Glück auch in



diesem Kriege, immerhin seltenen, bei unseren Soldaten gewöhnlich nach Schussverletzungen auftretenden, Fällen auf allgemein chirurgische Massnahmen beschränken und, neben einer sorgfältigen Berücksichtigung des Allgemeinbefindens, durch ausgiebige Inzisionen und event. Sauerstoffinfiltration der Gewebe für Abfluss der die Bazillen enthaltenden Flüssigkeit und für reichlichen Eintritt von Sauerstoff Sorge tragen, gegen den die Krankheitserreger so empfindlich sind.

Die Prognose der Erkrankung ist unter allen Umständen eine sehr infauste und viel ungünstiger als bei der doch in einem bestimmten Prozentsatz der Fälle, bei Anwendung der geschilderten Massnahmen, günstig verlaufenden Gasgangrän.

Erklärung der Figuren.

Tafel XIII. Fig. 1: Reinkultur des malignen Ödembazillus aus Traubenzuckeragar.

Fig. 2: Stäbchen mit peritrichen Geisseln.

Fig. 3, 4, 5: Sporenhaltige Bazillen, teils end- teils mittelständig (letzteres in Fig. 3 rechts oben, Fig. 5 oben und ausserdem etwas rechts unterhalb der Mitte des Gesichtsfeldes), die Sporen bald oval (Fig. 4), bald kugelig (Fig. 3 oben).

Fig. 6: Vier Tage alte Gelatinestichkultur von Ziege 4, in H. Atmospäre gezüchtet.

Fig. 7: Gewebsschnitt aus der Subkutis eines an experimentellem malignem Ödem verendeten Meerschweinchens mit enormen Mengen von Ödembazillen.

Tafel XIV. Fig. 8, 10, 11: Schnitte durch Haut, Unterhaut- und Muskulatur eines an experimentellem malignem Ödem eingegangenen Kaninchens (8. schwache Vergrösserung zur Illustrierung des maschigen, von Ödem durchsetzten, lockeren Bindegewebes; Fig. 10 mittelstarke Vergrösserung; spärliche Bazillen und meist einkernige Zellen, Fig. 11 (starke Vergrösserung) klumpig umgewandelte Muskulatur, im umgebenden Bindegewebe mässig zahlreiche Bazillen).

Fig. 9: Schnitt aus der Subcutis des Musketiers Z.; geschwollene Bindegewebszellen und sehr reichlich Ödembazillen.

Tafel XV. Fig. 12, 13, 14 sämtlich aus Gewebsstücken des an malignem Ödem verstorbenen Musketiers Z. (cf. hierfür Text p. 18 und auch die vorhergehenden, der Schilderung der Veränderungen am Tier gewidmeten, Seite).



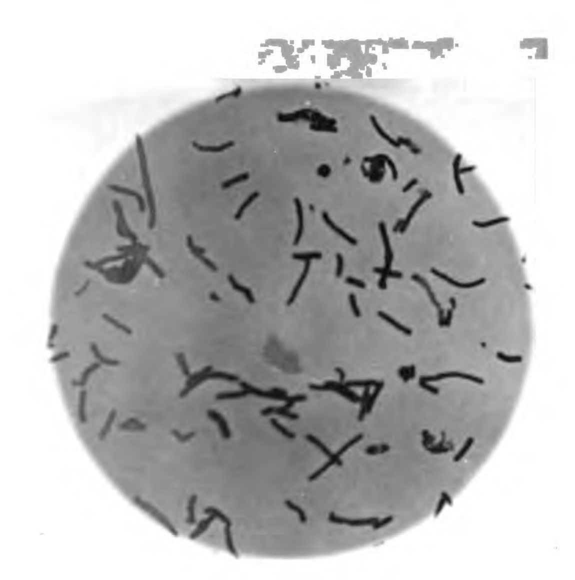


Fig. 1



Fig. 4



Fig. 6



Fig. 2

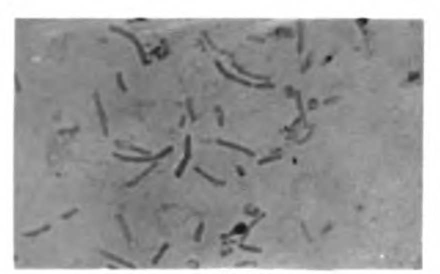
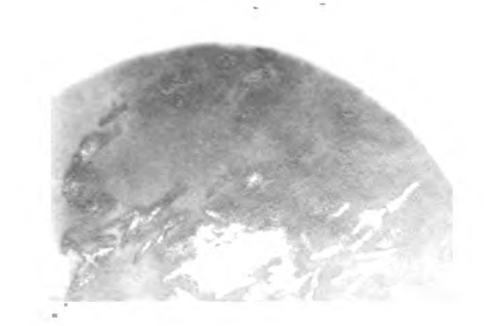


Fig. 3

Fig. 5





Curt Kabitzsch, Kgl. Univ. V

Fig. 10

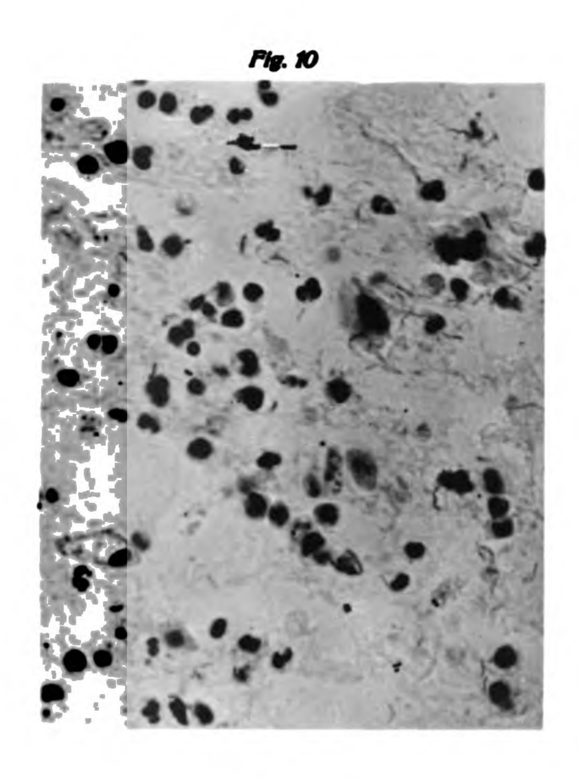


Fig. 9

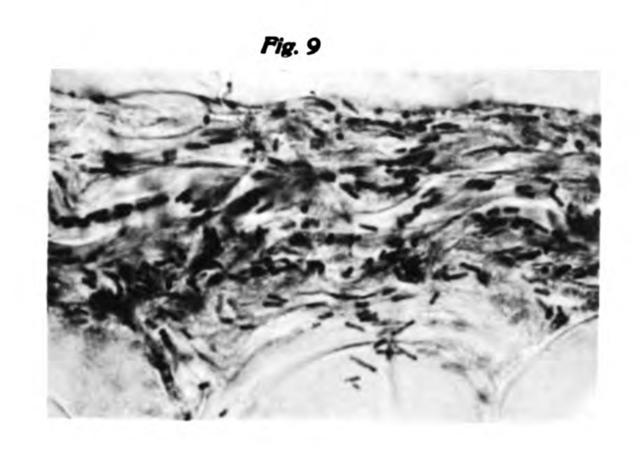


Fig. 11

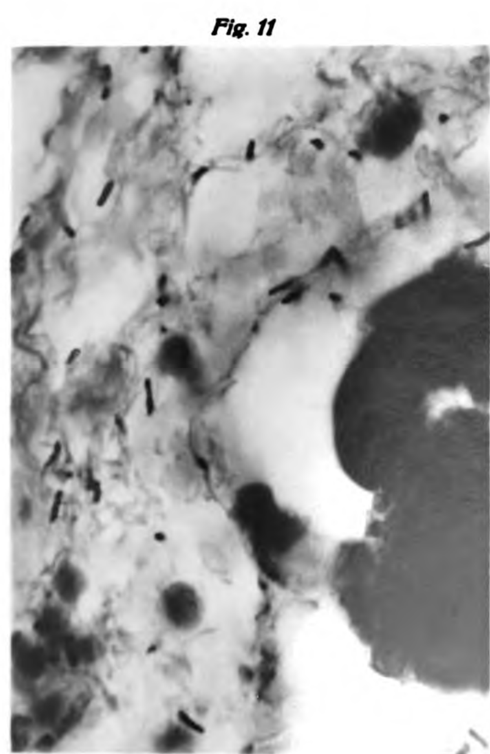
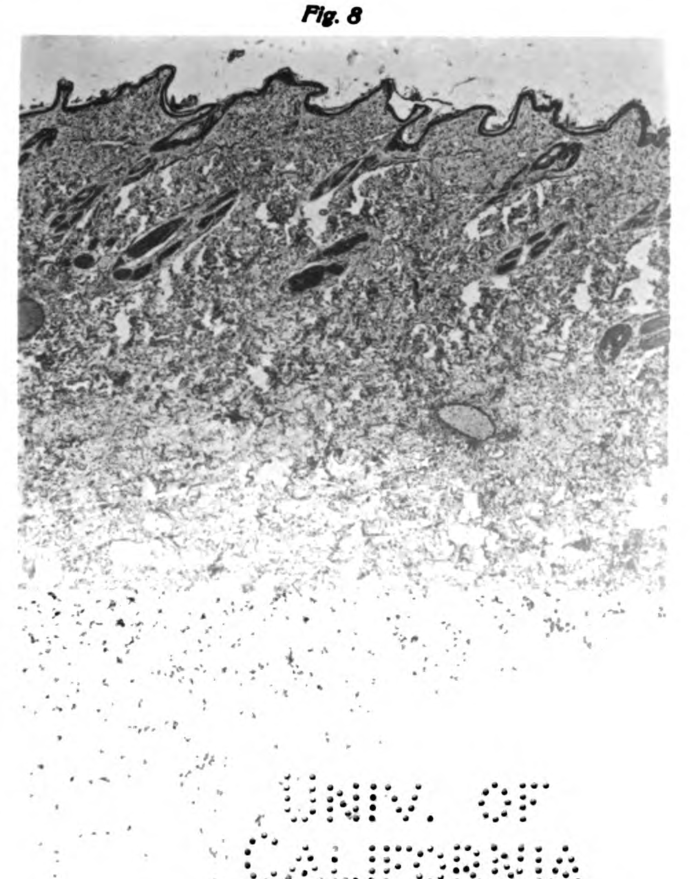


Fig. 8



Fraenkel, Ueber malignes Oedem

Fig. 14

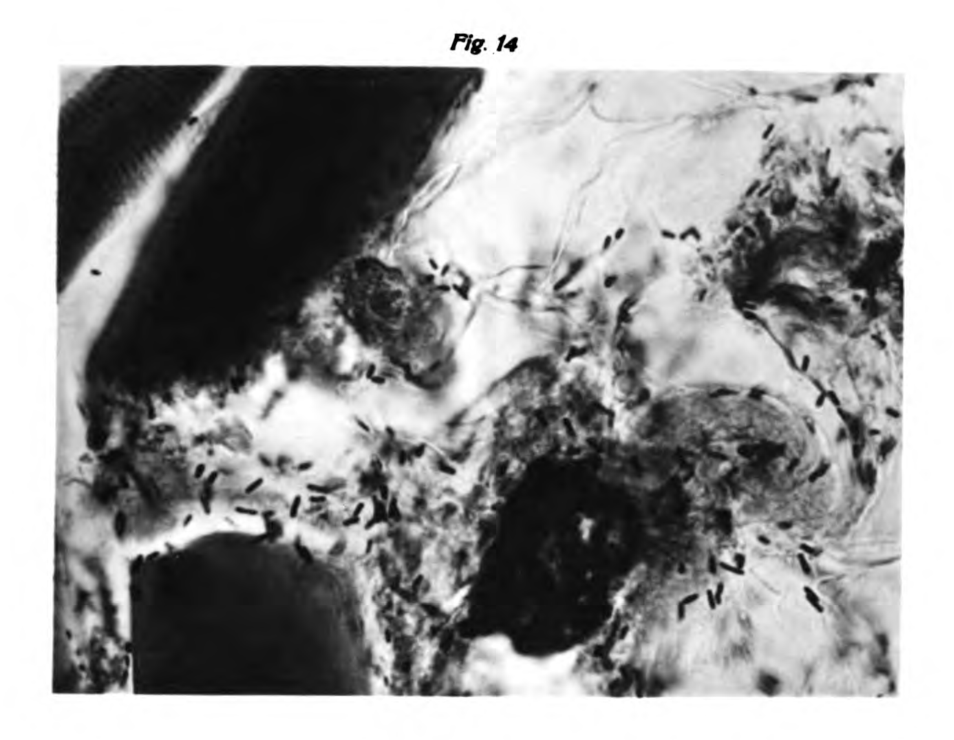


Fig. 12

Fig. 13

Fraenkel, Ueber malignes Oedem

Aus dem Kaiserlichen Militärgenesungsheim Spa-Belgien.
(Leiter: Oberstabsarzt Prof. Dr. Krause-Bonn.)

Der Einfluss der Typhus-Schutzimpfung auf das weisse Blutbild.

Von

Dr. Franz Ickert,

z. Zt. Vorstand der bakt. Untersuchungsstelle in Lüttich.

Mit 7 Kurven auf 1 Tafel.

Als ich zu Anfang meiner hämatologischen Tätigkeit in Spa zufälligerweise das Blut eines anämischen Kollegen untersuchte, stiess ich auf eine Lymphozytose von über 30%. Anamnestisch war nichts bei dem Kollegen nachzuweisen, was diese Lymphozytose erklären konnte, als dass er gegen Typhus geimpft worden war. In der Litteratur über Typhus-Schutzimpfung bis Ende Juli 1914, welche durchzusuchen ich Gelegenheit hatte, fand ich über die Veränderung des Blutbildes nach Typhus-Schutzimpfung weiter nichts, als dass zwei Stunden nach der Impfung noch keine Leukopenie eingetreten sei. Ich untersuchte darauf das Blut einer Reihe von geimpften Kollegen, Schwestern und anderen Sanitäts-Personen und bin bei diesen Untersuchungen zu bemerkenswerten Resultaten gekommen.

Ehe ich genauer auf diese Ergebnisse eingehe, muss ich auf das Blutbild bei der Typhuserkrankung selbst hinweisen. Der Typhus charakterisiert sich im Gegensatz zu den meisten Infektionskrankheiten durch eine Leukopenie. Im 1. Stadium (der ansteigenden Temperatur-Kurve) besteht eine neutrophile Leukozytose mässigen Grades, die bald abnimmt und einer Verminderung der Neutrophilen Platz macht. Die Eosinophilen verschwinden ganz oder bis auf wenige Exemplare. Das 2. Stadium (der Continua) führt zu



einer weiteren Herabsetzung der Neutrophilen. Im 3. Stadium (der Remissionen) beginnt die Vermehrung der Lymphozyten, die Neutrophilen sinken noch tiefer, die Eosinophilen können wieder spärlich auftreten. Im 4. Stadium (absteigende Kurven) erreichen die Neutrophilen im allgemeinen ihr Minimum; die Lymphozytenzahl wächst immer mehr, die Kurve der Neutrophilen und die Kurve der Lymphozyten kreuzen sich, die Eosinophilen steigen langsam an. In den ersten Tagen nach Fieberablauf beginnt der Wiederanstieg der Neutrophilen; die Eosinophylen nehmen weiter zu, die Lymphozyten sind sehr zahlreich. Einige Zeit nach Ablauf der Krankheit trifft man noch eine erhebliche Lymphozytose, starke Eosinophilie und endlich wieder normale Werte der Neutrophilen. Bei Erwachsenen soll diese Lymphozytose nach zwei bis drei Monaten verschwinden, nach unseren Erfahrungen in Spa kann sie sechs Monate und länger bestehen bleiben. Komplikationen bedingen eine Steigerung der Neutrophilen. Steigen diese bei Komplikationen nicht an, so zeigt dies Verhalten einen gefahrdrohenden Zustand der Knochenmarkinsuffizienz an. Differentialdiagnostisch ist besonders das Verhalten der Eosinophilen wichtig: Sind sie auf der Höhe des Fiebers in halbwegs normaler, normaler oder übernormaler Zahl vorhanden, so ist die betreffende Erkrankung kein Typhus (Naegeli).

Als Ursache der Veränderungen des weissen Blutbildes führt Naegeli die kurze Reizung und die nachfolgende langdauernde Lähmung des Knochenmarkes an.

Beim Rezidiv verhalten sich die weissen Blutkörperchen, wie bei der frischen Erkrankung an Typhus, schon 4—5 Tage vor der ersten Fieberzacke sind die Neutrophilen im Ansteigen begriffen, um sofort wieder jäh abzufallen, wenn das Fieber auf der Höhe ist. Es folgt wieder der Anstieg der Lymphozyten, allerdings rascher, und Lymphozyten- und Neutrophilen-Kurven kreuzen sich schon früher als bei der ersten Erkrankung, weil vor dem Rezidiv bereits eine Lymphozytose bestand. Die Eosinophilen verschwinden sofort. Dann genau so wie bei der frischen Erkrankung allmählicher Rückgang der Erscheinungen.

In Hinblick auf die vorliegenden Tatsachen habe ich das Blut einer Reihe geimpfter Personen geprüft. Gefärbt wurden die Trockenpräparate nach May-Grünwald und nach Pappenheim. Gezählt wurden mindestens 300 Zellen, meist 400—500, zumal wenn die Unterscheidungen der Mononukleären und der grossen Lymphozyten irgendwelche Schwierigkeiten bereiteten.

Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt.



Tabelle Nr. 1.

Nr. des Hauptb.	Name	Tag der Unters.	Tag der Impfung 1.	2.	3.	Wieviel Tag n. d. letzten Impfung	Millionen Er.	Tausend Leukozyt.	Neutroph.	Mono.	Eosin.	Lymph.	Basoph.	Meta-myelozyt.	% Hämogl.	Widal	Bemerkungen
196	Schw. E.	22./II.	Anf. Mitte August			6½ Mt.	—	4,0	34	6,5	3,5	60	—	—	90	—	
202	Dr. S.	22./II.	26./XI.	2./XII.	—	82	5,4	9,2	66	5	2,5	27	0,5	—	100	—	
203	Dr. L.	22./II.	2./X.	10./X.	24./X.	121	5,0	10,0	63	7	2	27	1	—	95	—	
300	Dr. L.	2./III.	30./X.	6./XI.	13./XI.	109	5,0	7,1	43	5	2,5	49	0,5	—	100	1:320	
309	Past. B.	3./III.	12./I.	19./I.	—	42	4,5	7,3	33	11	2	51	1	2	100	1:160	
317	Schw. L.	3./III.	3 × Oktbr. 1913			1⅓ J.	4,2	6,5	58	6,5	3,5	31,5	0,5	—	72	negat.	
318	Dr. B.	3./III.	3./XI.	15./I.	2./II.	29	5,3	10,8	38	4	4	53	0,5	—	85	—	
326	Dr. W.	4./III.	11./II.	22./II.	27./II.	5	4,77	8,5	53,5	4	2	40	0,5	—	97	1:640	
630	Dr. W.	23./III.	11./II.	22./II.	27./II.	24	—	9,0	34	9,5	1	55	0,5	—	—	1:1280	
351	Dr. M.	6./III.	2./XII.	9./XII.	18./III.	78	4,7	8,0	50	7	3	40	—	—	85	1:320	
378	Schw. H.	9./III.	15./I.	23./I.	1./II.	36	3,89	6,2	44	2	12	41,5	0,5	—	70	1:320	Struma, chronische Append.
381	Schw. L.	9./III.	13./I.	20./I.	29./I.	39	4,15	6,1	40	6,5	1,5	51	1	—	82	1:320	
396	Schw. M.	10./III.	1./XII.	7./XII.	14./XII.	86	4,43	12,5	65	2,5	1,5	31	—	—	95	negat.	
426	H.	25./III.	10./XI.	—	—	145	4,8	5,5	31,5	10,5	3	54,5	0,5	—	—	negat.	
544	Dr. H.	18./III.	18./XI.	25./XI.	4./XII.	104	—	—	47,5	5	3	44,5	—	—	—	negat.	
500	N.	17./III.	22./I.	4./II.	—	41	4,135	6,4	22	9	2,5	66	—	0,5	88	negat.	
435	E.	12./III.	18./I.	5./II.	15./II.	25	5,23	12,5	53	5	1,5	39	—	—	105	1:640	



Man ersieht aus der Tabelle zunächst, dass die Gesamtzahl der Leukozyten sich überall in normalen Grenzen bewegt. Dagegen schwanken die Neutrophilen, welche 67—70% der weissen Blutkörperchen ausmachen, bei den Untersuchten zwischen 22 und 66%, die Lymphozyten, welche normalerweise zu 20—25% vorhanden sind, schwanken zwischen 27 und 66%. Das weisse Blutbild hat also eine Veränderung insofern erlitten, als die Neutrophilen verringert, die Lymphozyten aber vermehrt sind, bei gleichbleibender Gesamtleukozytenzahl. Die Lymphozyten scheinen kompensatorisch für die fehlenden Neutrophilen einzutreten; es handelt sich wahrscheinlich um eine aktive Lymphozytose, da man immer eine recht grosse Anzahl grosser Lymphozyten im Blute auffindet, die ja als Jugendformen der kleinen Lymphozyten gelten. Das Blutbild gleicht durch die langanhaltende Lymphozytose ganz dem Blutbild der Typhus-Rekonvaleszenz sowohl in bezug auf die quantitative Veränderung als auch bzw. der Dauer dieser Veränderungen. Zum Beispiel finden wir im Falle Nr. 436 145 Tage nach der letzten Impfung noch eine Lymphozytose von 54,5%, im Falle Nr. 300 sind 109 Tage nach der letzten Impfung noch 49% der weissen Blutkörperchen Lymphozyten. Nur in zwei Fällen (Nr. 202 und 203) ist das Blutbild schon nach 82 bzw. 121 Tagen wieder halbwegs normal. In bezug auf die Höhe der Lymphozytose ist es gleich, ob die betreffende Person 1 mal, 2 mal oder 3 mal geimpft ist, wie der Fall Nr. 426 zeigt, wo nach 4½ Monaten noch immer 54,5% Lymphozyten vorhanden sind.

Um die Vorgänge der Blutveränderung genauer zu studieren, haben wir in einigen Fällen das Blutbild während und nach der Impfung in kleineren oder grösseren Zeitabständen aufgenommen. Die Resultate sind in Tabelle 2 zusammengestellt, gleichzeitig sind sie in Kurve 1—7 veranschaulicht worden. Die Untersuchungen sind am 27. März 1915 abgeschlossen worden.

In Kurve I schwanken die Neutrophilen zwischen dem 25. und 60. Tag zwischen 60 und 59%, die Lymphozyten zwischen 29 und 35,5%.

In Kurve II kreuzen sich die Kurven der Neutrophilen und Lymphozyten am 12. Tage nach der letzten Impfung. 38 Tage nach der letzten Impfung ist die Neutrophilenzahl am niedrigsten, um dann wieder anzusteigen.



Für die III. Kurve ist das 1. Blutbild aufgenommen am Tage nach der 1. Impfung. Zunächst beinahe normale Werte: 65% Neutrophilen und 29% Lymphozyten. 2 Tage später sind die Neutrophilen schon um 10% gefallen, die Lymphozyten um 5% gestiegen. Ein Tag nach der 2. Impfung wieder Vermehrung der Neutrophilen, Verminderung der Lymphozyten. Dann rapider Abfall der Neutrophilen auf 44%, Anstieg der Lymphozyten auf 46%, die Kurven kreuzen sich, die funktionelle Knochenmarklähmung durch das Typhusgift ist so schwer, dass durch die III. Impfung zunächst kein Anstieg der Neutrophilen erfolgt. Allmähliche Erholung des weissen Blutbildes.

In Kurve IV erreichen die Neutrophilen 24 Tage nach der letzten Impfung ihren tiefsten Stand mit 32%, die Lymphozyten ihren höchsten mit 62%. Die beiden Kurven kreuzen sich zweimal.

In Kurve V bringt scheinbar erst die 2. Impfung eine kurze Neutrophilie hervor, von einer Lymphozytose gefolgt. Auffällig ist der hohe Lymphozytenwert gleich nach der 1. Impfung und die rasche Rückkehr des Blutbildes zu den Anfangswerten. Der Fall harrt noch genauerer Erklärung.

In der Kurve VI ist der 1. Blutbefund eine Stunde vor der 2. Impfung aufgenommen. Zunächst noch ziemlich normales Blutbild, auch noch 2 Tage nach der Impfung. Dann aber sinkt die Zahl der Neutrophilen rasch auf 34%, die Lymphozyten steigen auf nahezu 50% an, wie das 2. Blutbild angibt, eine Stunde vor der 3. Impfung. Am Tage nach der 3. Impfung wieder Neutrophilie von 56% und 25% Lymphozyten. Die Blutveränderung geschieht in ganz steiler Kurve. Wenn man den Wert von 34% Neutrophilen vom vorhergehenden Tage als Basis nimmt, so bedeutet dieser Anstieg um 22% eine echte Hyperneutrophilie. Leider konnte die Kurve nicht weiter verfolgt werden.

Kurve VII. Die Knochenmarklähmung durch das Typhusgift ist hier zunächst nicht hochgradig. Man sieht aber deutlich, dass die Injektion von Impfstoff stets eine kurze Steigerung der Neutrophilen hervorruft, gefolgt von Neutrophilen-Abfall und Lymphozyten-Steigerung. Nach der dritten Impfung ist diese Steigerung der Neutrophilen stärker als nach der zweiten Impfung.



Tabelle Nr. 2.

Nr. des Hauptb.	Name	Tag der Unters.	Tag der Impfung 1.	2.	3.	Wieviel Tag n. d. letzten Impfung	Millionen Er.	Tausend Leukozyt.	Neutroph.	Mono.	Eosin.	Lymph.	Basoph.	Meta-myelozyt.	% Hämogl.	Widal	Bemerkungen
134	Dr. H.	16./II.	—	—	—	—	4,0	8,7	45	8	3,5	44	0,5	—	90	—	
622	Dr. H.	22./III.	—	—	—	—	4,48	10,7	55,5	3	3	38	0,5	—	—	—	
157	Frl. Dr. M. Kurve I	19./II.	1./XI.	8./XI.	25./I.	25	4,0	6,5	59	3,5	5	33	—	—	90	—	
371	—	8./III.	—	—	—	42	4,7	7,2	55	2	7	35,5	0,5	—	—	1:1280	
616	—	22./III.	—	—	—	56	—	11,5	57	7,5	5	30	0,5	—	—	—	nach anstr. Marsch
669	—	26./III.	—	—	—	60	—	8,3	59,0	6,5	5	29	0,5	—	—	—	
169	Sch. Kurve II	19./II.	22./I.	5./II.	12./II.	7	4,4	9,1	52	4	1	42	1	—	90,5	—	
343	—	5./III.	—	—	—	21	4,56	9,8	36,5	6	1	56	0,5	—	—	1:640	
621	—	22./III.	—	—	—	38	—	11,1	30,5	51,5	2	61,5	0,5	—	—	—	
698	—	26./III.	—	—	—	—	—	7,1	38	8,5	1	51,5	1	—	—	—	
179	W. Kurve III	20./II.	19./II.	—	—	1	—	8,9	64	4,5	2	30	0,5	—	—	—	
201	—	22./II.	—	—	—	3	4,0	6,6	54	6	4,5	35	0,5	—	85	—	
257	—	27./II.	—	26./II.	—	1	5,0	10,8	63	7	1	26	—	3	80	—	
292	—	2./III.	—	—	—	3	4,7	7,0	51	5,5	2	41	0,5	—	80	—	
354	—	6./III.	—	5./III.	—	1	—	6,4	44	8	2	46	—	—	—	1:2560	
376	—	9./III.	—	—	—	4	—	5,4	47	4	3	44	1	1	—	—	
513	—	17./III.	—	—	—	12	4,79	8,6	56	8	0,5	35,5	—	—	95	1:2560	
650	—	24./III.	—	—	—	—	—	6,6	53	8	1	38	—	—	—	1:1280	
706	—	27./III.	—	—	—	—	—	—	57	7	0,5	34,5	1	—	—	—	

194	Dr. J. Kurve IV	22./II.	26./I.	2./II.	12./II.	10	—	7,2	56	4,5	3	37	0,5	—	—	—	
370	—	8./III.	—	—	—	24	5,49	7,2	32	5	1,5	62	0,5	—	97	1:640	
413	—	11./III.	—	—	—	27	—	—	44	3,5	3,5	48,5	0,5	—	—	—	
617	—	22./III.	—	—	—	38	—	6,3	56	3	2	38	0,5	—	—	—	
668	—	26./III.	—	—	—	42	—	7,7	51	14	4	30	0,5	—	—	—	
205	Dr. D. Kurve V	23./II.	21./II.	—	—	2	5,1	6,4	40	6	2	50	1	1	85	—	30. X. 14. Paratyph.
291	—	1./III.	—	—	—	8	5,1	6,6	42	6	1	50	1	—	—	negativ	negat. f. Typh. Parat.
331	—	4./III.	—	2./III.	—	2	5,0	7,5	33,5	11	1	54,5	0,5	0,5	—	1:80	
373	—	8./III.	—	—	—	6	—	12,4	49,5	5	1,5	42,5	0,5	—	—	1:80	nach schwerer Anstrengung
397	—	10./III.	—	9./III.	—	1	—	7,6	37,5	9,5	2	50	1	—	—	—	
620	—	22./III.	—	—	—	13	—	6,2	40,5	12,5	2	45	—	—	—	1:80	
344	Schw. K. Kurve VI.	5./III.	24./II.	—	—	9	4,16	9,5	67	3	1	28,5	0,5	—	80	—	1 Std. v. d. 2. Impf.
357	—	7./III.	—	5./III.	—	2	—	7,1	66,5	4	0,5	28	1	—	—	1:640	
570	—	19./III.	—	—	—	14	—	9,6	34	16	0,5	49,5	—	—	—	1:2640	Paratyph. 1:80
		vor d. 3. Impf.															
590	—	20./III.	—	—	19./III.	1	—	9,7	56	18	0,5	25	0,5	—	—	1:6000	
345	Schw. A. Kurve VII.	5./III.	24./II.	—	—	9	4,25	7,7	63	5	4	27,5	0,5	—	75	—	1 Std. v. d. II. Impf.
356	—	7./III.	—	5./III.	—	2	—	6,3	66,5	5	6	22	0,5	—	—	1:640	1 Std. v. d. III. Impf.
438	—	12./III.	—	—	—	7	—	6,2	60	2	8,5	29,5	—	—	—	—	
442	—	13./III.	—	—	12./III.	1	—	8,0	75	1	4	20	—	—	—	—	
651	—	24./III.	—	—	—	12	—	6,1	61,5	4	5	29,5	—	—	—	—	

Es zeigt sich also überall, dass auf die Einspritzung von abgetöteten Typhusbazillen, also von Typhusendotoxin (Moreschi und andere), sofort der Körper durch eine geringe Neutrophilie reagiert als Ausdruck einer Knochenmarkreizung — also kurze Neutrophilie wie zu Beginn der Erkrankung an Typhus und zu Beginn des Typhusrezidivs. Allmählich fällt ebenso wie beim Typhus selbst die Zahl der Neutrophilen ab, als Zeichen der sekundären Knochenmarklähmung und macht der kompensatorischen Lymphozytose Platz. Wenn nicht durch eine weitere Einspritzung wieder eine kurze Neutrophilie hervorgerufen wird, so wird auf jeden Fall nach der letzten Einspritzung die Lymphozytose im Verlauf der Wochen immer erheblicher und erreicht ihren Gipfel bei den einzelnen Personen zu verschiedenen Zeiten. Dass die Lymphozytose so verschieden verläuft, hängt jedenfalls von der individuellen Widerstandskraft und der Empfindlichkeit des Knochenmarks ab. Bei manchen ist das Knochenmark gegen das Typhusgift so empfindlich, dass die Neutrophilensteigerung sich ausnimmt in der Kurvenzeichnung wie die Ausschläge einer Seismographenkurve.

Die Kurven zeigen im allgemeinen, dass die Empfindlichkeit des Knochenmarkes gegen das Typhusgift durch jede weitere Injektion gesteigert wird, indem die Ausschläge der Kurven bei jeder folgenden Injektion immer steiler und höher zu werden pflegen, falls nicht wie in Kurve III rasch eine intensive Lähmung der Knochenmarkfunktion eintritt [1]). Eine Immunisierung kann aber durch eine einmalige Impfung in der kurzen Zwischenzeit bis zur folgenden Impfung noch nicht eingetreten sein, denn nach Naegeli kann nach der Immunisierung weder im Blute noch im Marke eine Reaktion mit den betreffenden Toxinen ausgelöst werden. Diese wachsende Empfindlichkeit lässt sich am besten mit der Lehre von der Anaphylaxie erklären, indem wiederholt dasselbe artfremde Eiweiss dem Körper einverleibt wird. Ich besinne mich, dass ich selbst gerade auf die dritte Impfung stärker reagiert habe als auf die vorhergehenden mit Kopfschmerzen und Schüttelfrost. Ein anderer Kollege, der uns leider sein Blut nicht zur Verfügung gestellt hat, reagierte auf die zweite Impfung mit 39° Temperatur und allerlei schwereren Erscheinungen, er gibt an, auf die Einverleibung von artfremdem Eiweiss stets heftig reagiert zu haben. Der Grad der Lymphozytose hängt aber von der anaphylaktischen Reaktion nicht ab, wie der Fall 426 zeigt mit 54,5% Lymphozyten nach einer

[1]) Vgl. mit diesen Tatsachen die Typhusfälle, wo in der Inkubationszeit geimpft wird und die Typhuserkrankung sich sofort an die 2. oder 3. Impfung anschliesst.



einzigen Impfung, wo eben nur einmal artfremdes Eiweiss eingeführt worden ist.

Die Eosinophilen werden von der Impfung scheinbar nicht berührt. Dagegen findet eine Steigerung der Mononukleären und Übergangsformen in einer Reihe von Fällen. So steigen im Falle 169/698 die Mononukleären von 4 auf 8,5 %, im Falle 179/706 von 4,5 auf 8 %, bei mir (im Falle 194/668) von 4,5 auf 14 %, im Falle 205/620 von 6 auf $12^1/_2$ %, im Falle 344/590 von 3 auf 18 %. Es ist dies wieder eine Tatsache, welche mit dem Verhalten der Mononukleären bei Typhuslymphozytose übereinstimmt. Der Typhus gehört nach Naegeli zu den Affektionen, wo man neben der vermehrten Bildung von Lymphozyten oft eine Zunahme der Mononukleären bemerkt, da ja das myeloische Gewebe nicht zerstört wird (wie bei Lymphadenose), während im allgemeinen die Mononukleären und die Neutrophilen in ihrer Vermehrung oder Verminderung Hand in Hand gehen.

Es entsteht nun die Frage, ob die bei den gegen Typhus geimpften Personen bestehende Veränderung des weissen Blutbildes mit der Immunität etwas zu tun hat. Bekanntlich nimmt man an, dass die bakteriziden Stoffe des Serums im Knochenmark bereitet werden, von den Leukozyten ins Blut geschleppt und dort in das Serum abgegeben werden, und zwar sollen bei den akuten Infektionen die Neutrophilen tätig sein, bei den chronischen und länger dauernden Infektionen (Tuberkulose, chronische Eiterungen) die Lymphozyten. Einerseits ist Typhus eine akute Infektionskrankheit (also müssten bei Typhus die Neutrophilen die Vermittler der Immunkörper sein), andererseits zeigt aber die lange Rekonvaleszenz besonders unter Berücksichtigung der lange anhaltenden Veränderungen des weissen Blutbildes, dass man Typhus wenigstens zellular-pathologisch zu den länger dauernden Krankheiten rechnen müsste. Da bei Typhus gerade die Neutrophilen arg vermindert sind, können diese hier auch nicht ausschliesslich die Vermittler der Immunkörper sein. Aber für die fehlenden Neutrophilen treten kompensatorisch die Lymphozyten ein, sie wirken wahrscheinlich als Vermittler der Immunkörper.

Um uns ein Bild über die Immunkörper bei den geimpften Personen zu machen, haben wir in einer Reihe von Fällen die Agglutinationskraft des betreffenden Serums mit Hilfe der Widalschen Rekation im serologischen Institute des Genesungsheims von Herrn Dr. Hermel untersuchen lassen. Da hat sich nun gezeigt, dass die Höhe des Agglutinationstiters ganz unabhängig von der Qualität des weissen Blutbildes ist. Zunächst fehlen die Schwankungen, welche in der Neutrophilen- und Lymphozytenreihe auftreten: bei mir ergab die Widalsche Reaktion sowohl bei 62 % Lymphozyten als auch bei 38 %





Lymphozyten einen Titer von 1:640. In anderen Fällen ist der Titer bald hoch, bald niedrig bei gleicher Lymphozytenzahl. In 6 von den untersuchten Fällen ist er gleich Null und zwar agglutiniert im Falle 396 das Serum schon 86 Tage nach der letzten Impfung nicht mehr Typhusbazillen trotz 31% Lymphozyten; im Falle 344 ist 104 Tage nach der letzten Impfung der Agglutinationstiter negativ trotz 44,5% Lymphozyten; im Falle 426 ist 145 Tage nach der einzigen Impfung keine Agglutination mehr vorhanden trotz 54,5% Lymphozyten usw. Also befinden sich Agglutination und Lymphozytose nach Typhusschutzimpfung nicht im Zusammenhang oder Abhängigkeitsverhältnis.

Theoretisch sind unsere Untersuchungen noch von besonderem Interesse. Für die Theorie der Typhuserkrankung bedeutet die praktisch für den Typhusschutz so wichtige Injektion von Typhusendotoxin die experimentelle Erforschung der Wirkung des Typhusgiftes auf den menschlichen Körper.

Injiziert man beim Tier intravenös irgendwelche Bakterien oder Toxine, so erfolgt eine schwere Knochenmarkläsion, ganze Komplexe lösen sich los, gelangen in die Zirkulation und bleiben in den Lungenkapillaren stecken. Hier werden sie durch die Leukozyten, deren Vermehrung automatisch durch eine funktionelle Hyperleukozytose sofort eintritt, unschädlich gemacht. — Bei Injektionen von geringen Dosen und bei langsamen Reaktionen infolge subkutaner Einverleibung fehlen die genannten Parenchymzellenembolien, die Neutrophilen verschwinden anfänglich für kurze Zeit aus dem Blute und sammeln sich in Lunge und Leber an, um die Eindringlinge unschädlich zu machen. Nachher setzt aber sofort eine Hyperleukozytose ein, wenn nicht der injizierte Stoff wie das Typhusgift — wie Naegeli, Studer, Hirschfeld und Lange nachgewiesen haben — von vornherein eine Funktionslähmung des Knochenmarks erzeugt. — Beim immunisierten Tier wirken schwach virulente Keime aller Art und leichte Infektionen rasch und stark leukozytotisch, stark virulente dagegen lassen bald jede Reaktion vermissen, das Knochenmark ist insuffizient, ist gelähmt (Naegeli).

Beim Menschen haben wir nach unseren oben mitgeteilten Blutuntersuchungen als Folge der Injektion von Typhusgift oder abgetöteten Typhusbazillen gefunden, dass zunächst eine kurze Steigerung der Neutrophilen eintritt, dann sinkt aber die Neutrophilenzahl als Zeichen der Knochenmarklähmung und bei gleichbleibender Gesamtleukozytenzahl vermehren sich die Lymphozyten. Die Lähmung des Knochenmarks ist ebenso schwer wie bei der Typhuserkrankung selbst. Das Knochenmark erholt sich nur sehr langsam von der Schädigung

durch das Typhusgift, es kann wie bei der Erkrankung an Typhus Monate dauern, bis seine Funktion wieder normal ist.

Schlusssätze.

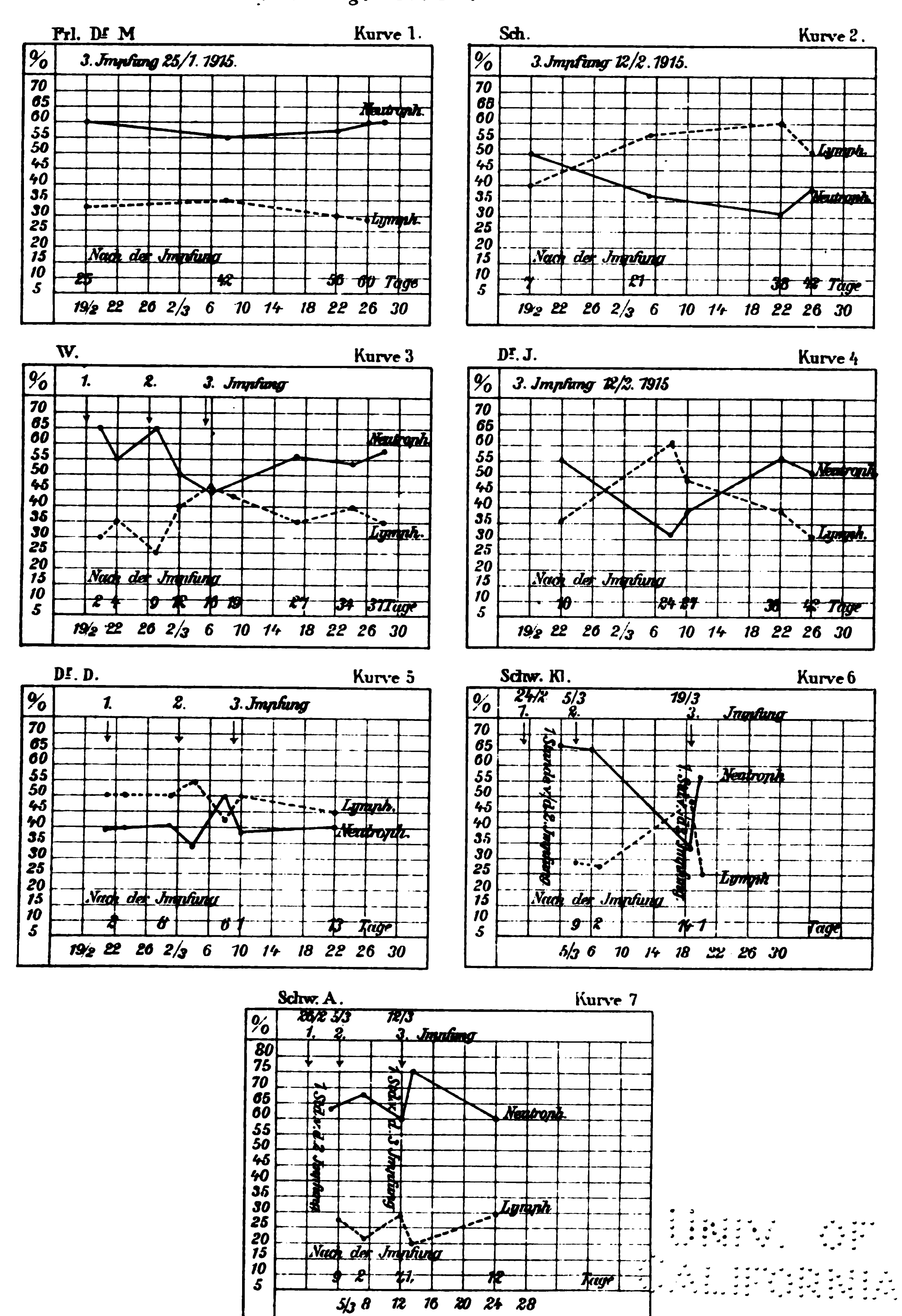
1. Durch die Typhus-Schutzimpfung ändert sich das weisse Blutbild in derselben Weise wie durch eine echte Typhuserkrankung.
2. Die Immunkörperbildung erfolgt nach anderen Gesetzen als die Regeneration der weissen Blutzellen.
3. Die Typhus-Schutzimpfung ist in ihren Ergebnissen als experimentell-pathologisch für die Typhuserforschung zu verwerten.

Literatur.

1. Die Lehrbücher von Naegeli, Pappenheim, Sahli, Paul Krause.
2. Deutsche Wochenschrift bis Juli 1914.
3. Semaine médicale bis August 1814.

Abschluss dieser Arbeit: 27. März 1915.





Ickert, Der Einfluss der Typhus-Schutzimpfung auf das weisse Blutbild.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Beobachtungen über Kleiderläuse und ihre Nissen.

Von

Stabsarzt Dr. **Wollermann,** Hannover und Unterarzt **Büscher,** Herford

z. Zt. im Munsterlager.

Mit 1 Tafel.

Wie bekannt, wird das Fleckfieber hauptsächlich durch Kleiderläuse übertragen, deshalb dürften folgende Beobachtungen über diese Tiere für die Prophylaxe des Fleckfiebers einiges Interesse bieten.

Da die wiederholt genau nach den bisher als sicher zum Ziele führend angesehenen Desinfektionsmassregeln im hiesigen Gefangenenlager und Lazarett entlausten Russen nach kurzer Zeit wieder voller Läuse sassen, wurden die Kleider und die Körper einer grossen Zahl gefangener Russen mit blossem Auge und der Lupe untersucht. Dabei ergab sich Anfang April 1915 der bisher nicht bekannte Befund, dass bei einer Menge Gefangener Nissen von Kleiderläusen in z. T. sehr grosser Anzahl (hunderte) an den Haaren der wärmsten Stellen am Körper sassen, vor allem an den After-, Scham- und Achselhaaren. Seltener sassen die Nissen an Brust-, Schenkel-, Kopf- und Barthaaren, vereinzelt auch an den Augenbrauen. Makroskopisch, mit der Lupe und dem Mikroskop sind hier diese Nissen genau beobachtet worden. Wir haben beobachtet taube Eier, befruchtete Eier in verschiedensten Stadien, eine halb ausgeschlüpfte kleine Laus, Kleiderläuse in jeder Grösse unmittelbar an und zwischen den mit Nissen behafteten Haaren, endlich leere Eier nach dem Ausschlüpfen der Läuse. Die Nissen an den Körperhaaren gleichen völlig den Nissen, welche in den Kleidernähten gefunden wurden. Ausser den Kleiderläusen hatten einige der verlausten Leute einzelne Filzläuse am Körper, in Scham-, Achsel- und Kopfhaaren. Die überwiegende Mehrzahl der Verlausten hatte nur Kleiderläuse, welche bei stark Verlausten auch am Kopfe sassen, wo die Läuse am liebsten in den dünnen Haaren hinter den Ohren sitzen. Irgendwelcher Unterschied zwischen diesen Läusen und den am Körper und an den Kleidern lebenden Läusen ist weder makroskopisch noch mikroskopisch festzustellen gewesen. Zu bemerken ist noch, dass diese Läuse auch einzeln zu Mimikry befähigt sind, die Läuse in blonden Haaren sind hell, die an schwarzen Haaren dunkel.



Ein gefangener, gebildeter Rechtsanwalt will beobachtet haben, dass im Reagensglas eine hungrige Laus die andere aufgefressen hat, diese Beobachtung konnte noch nicht nachgeprüft werden; dass die Kleiderläuse sich gegenseitig töten (und zwar töten die Weibchen die Männchen) ist wiederholt bemerkt worden.

Alle übrigen Beobachtungen über den Sitz und das Verhalten der Kleiderlausnissen am Körper sind hier von einer Anzahl von Ärzten gemacht worden und völlig sicher und einwandfrei.

Es hatten 8—10% der Russen Nissen an Körperhaaren.

Dass es sich bei diesen Nissen um Nissen der Kleiderläuse und nicht um Nissen der Kopfläuse handelt, ist durch folgende Versuche erwiesen:

1. Mehrfach wurden 12 Läuse aus den Kleidern verlauster Russen völlig nissenfreien, gereinigten Russen, welche von den anderen in besonderem verschlossenem Raume getrennt waren, in die Kopfhaare gesetzt. Nach 12 Stunden befand sich keine Laus mehr auf dem Kopf, 5 Paar Läuse sassen in den Kleidern, 1 Paar in den Schamhaaren. Nach 3 Tagen fanden sich Nissen dieser Läuse in den Schamhaaren, an Dammhaaren und den diesen anliegenden Kleidernähten. Keine Laus sitzt am Kopf. Nach 5 Tagen sitzen Läuse in den Achselhaaren, keine am Kopf. Auch später war keine Laus am Kopf zu finden, sondern die Läuse beschränken ihren Aufenthalt auf Kleidung, Damm nebst Umgebung und Achsel, welche sie zum Saugen verlassen.

2. Läuse aus den Kleidern verlauster Russen wurden in Barthaare läuse- und nissenfreier Russen gesetzt. Nach 5 Stunden sitzen alle Läuse am Körper. Nach 5 Tagen sitzen Nissen an Scham- und Dammhaaren; keine Laus sitzt am Kopf oder im Bart, sondern alle in der Kleidung und am Damm nebst Umgebung.

3. Unfreiwilliger Versuch.

Es stellte sich Mitte April bei einer Sektion heraus, dass im Lazarett Russen Kleiderläuse und Nissen in Scham- usw. Haaren hatten, trotzdem sie nebst der Kleidung bei der Einlieferung ins Lazarett gründlich desinfiziert und gereinigt waren. Nachdem diese Russen entlaust und am ganzen Körper rasiert waren, auch nur noch rasierte Gefangene ins Lazarett kamen, ist trotz eifrigen Suchens weder Laus noch Nisse gefunden.

Aus diesen Versuchen folgt, dass es sich bei den beobachteten Nissen und Läusen um Kleiderläuse handelt.

Die weiter hier gemachten Versuche — selbstverständlich haben wir uns davon überzeugt, dass jeder zu den Versuchen benutzte Russe auch wirklich verlaust war — alle Läuse und Nissen, auch die am Körper sitzenden, sicher zu vernichten, erstreckten sich nach



zwei Richtungen: Erstens wurde versucht die schnellste, billigste und sicherste Methode zur Vernichtung der Läuse und Nissen am Körper bei der Desinfektion grosser Massen zu finden, wie sie in Gefangenenlagern nötig ist. Nach der hier gemachten Erfahrung ist das beste Mittel dafür: Scheren und Rasieren aller Körperhaare (an denen Nissen sitzen), darauf Waschen des ganzen Körpers mit heissem Wasser, Seife, Bürste u. a. Waschen der behaarten Stellen mit Kresolseifenlösung, Kleider mit Dampf desinfiziert. Ebensogute Erfolge gibt die Desinfektion der Kleidung usw. mit Salforoose. Der zur Dampfdesinfektion benutzte, nach den Angaben des Herrn Geheimrat Gaffky angefertigte, fahrbare Desinfektionswagen erlaubt binnen 24 Stunden die Kleidung und Decken von 2500—3000 Gefangenen zu desinfizieren. Dass dies Verfahren sicher ist, beweist folgende Probe. Es sind Läuse und Nissen in mehrere Reagensgläser getan, diese mit Papier umwickelt und zwischen in die Mitte der zu desinfizierenden Sachen gelegte Kleiderbündel gesteckt, darauf wurden die Kleiderbündel mit Packpapier fest eingewickelt und verschnürt. Nach halbstündiger Einwirkung des strömenden Dampfes von 100° waren Läuse und Nissen tot. Der Wagen hat 13,8 cbm Inhalt und wird mit zwei auf Schienen laufenden, auswechselbaren Wagen — einer für unreine, einer für desinfizierte Kleidung — gefüllt. Den Dampf liefern zwei Lokomobilen. Dieser Apparat arbeitet seit über vier Wochen täglich ohne Störungen. Nach zwei Wochen fanden wir noch 20 Russen mit Läusen und Nissen, nach vier Wochen 10 solche mit einigen Läusen, nachdem alle Gefangene gründlich untersucht waren, nach 6 Wochen wurden bei 4 Gefangenen einige Läuse gefunden.

Zweitens wurden Versuche angestellt mit verschiedenen auch an Einzelpersonen und im Felde verwendbaren Mitteln zur Vernichtung der Läuse und Nissen am Körper.

Für Entlausung einzelner Personen im Felde ist nach den hiesigen Versuchen heisses Wasser (über 70°) für die Kleidung, Strohsäcke und Bezüge, einmaliges Einreiben mit Benzin — oder mehrfaches gründliches Einreiben mit Essig — der behaarten Stellen des Körpers (besonders der Scham-, After-, Damm- und Achselhaare) das sicherste Mittel. Benzin und Essig haben vor anderen Mitteln noch den Vorzug, dass sie nicht unangenehm sind, sondern eher die Haut erfrischen, nicht abgewaschen werden brauchen und (wenigstens Essig) wohl überall zu finden sind.

Bei der wochenlangen Beobachtung der Lebensbedingungen der Kleiderläuse haben wir gefunden, dass die Tiere und ihre Nissen sehr leicht absterben, wenn sie vom lebenden Menschen entfernt werden. Nur die Beobachtungen an Menschen selbst lieferten brauchbare Ergebnisse, Versuche im Reagensglas versagten fast ausnahmslos.

I.

Tabellarische Übersicht über die Wirkung der sogenannten Entlausungsmittel.

(Die Versuche sind angestellt im Russenlager zu Munster).

Mittel	Versuche	Dauer der Einwirkung des Mittels	Erfolg — Läuse leben + „ tot	Bemerkungen
I. Ol. anisi. (Spir. rect. 70 Ol. anisi 30)	1. **Im Reagensrohr.** (Stückchen Filtrierpapier mit 1 Tropfen getränkt).	a) 2 Min. b) 5 „ c) 7 „ d) 12—20 M.	— — — — — + d. h. ein Teil, meist jüngere Tiere tot — + + d. h. die meisten tot + + +	In Ol. anisi sind die Läuse in 18 Sekunden zu ertränken.
	2. **An verlausten Russen.** a) I. Versuchsanordnung. Russen gewaschen (Schmierseife) αα) Körper eingespritzt.	12 Stunden nachts	Grosse Linderung, gut, d. h. besser als die vorigen Nächte geschlafen. **Alle Läuse leben.**	
	ββ) Körper + Unterzeug eingespritzt γγ) Körper, Unterzeug + Uniform eingespritzt.	12 Stunden nachts „	**Alle Läuse leben.** **Alle Läuse leben.**	Die unter ββ und γγ behandelten Russen sprechen sich am günstigsten üb. Ol. anisi aus.
	b) II. Versuchsanordnung. Russen nicht gewaschen αα) wie oben ββ) „ „ γγ) „ „	12 Stunden nachts „ „	Fast der gleiche gute Erfolg wie bei der I. Versuchsanordnung.	
	3. An läusefreien Russen. Sie schliefen mit verlausten Russen unter verlausten Decken auf verlauster Lagerstätte und waren behandelt α) gewaschen, Körper + Unterzeug eingespritzt.	12 Stunden	Nachts zu Anfang etwas geplagt, dann gut geschlafen. Objektiv keine Läuse nachweisbar am andern Morgen.	
	β) nur Uniform eingespritzt, nicht gewaschen.	12 Stunden	vacat. Objektiv viele Läuse. (Lehre: Es ist stets Körper + Unterzeug einzuspritzen.)	

II.

Mittel	Versuche	Dauer der Einwirkung des Mittels	Erfolg — Läuse leben + „ tot	Bemerkungen
II. Ol. foeniculi (Spir. rect. 70,0 Ol. foenic. 30,0)	Wie bei Mittel I	wie I	Der Erfolg ist fast der gleiche wie bei I; die augenblickliche Wirkung scheint etwas stärker zu sein als bei Ol anisi. Der Dauererfolg ist der gleiche.	
III. Dr. Henkels läusevertilgendes Mittel (Hannover)	Wie bei I und II	wie I und II	vacat. Schützt auch nicht, wenn man nach der angegebenen Gebrauchsanweisung verfährt (sie lautet: auf der Brust zu tragen) vor Läusen, geschweige, dass dies Mittel Läuse beseitigt od. tötet.	
IV. H. Rademachers Goldgeist (Scheinbar eine Zusammensetzung von Sabadillessig + Essig + Formalin + Alkohol	1. Erträn kt. 2. Im Reagensrohr (1 Stückchen Filtrierpapier mit Rademachers Goldgeist getränkt).	46 Sek. Erst nach 27 Min.	+ +	
V. Trikresol (Trikresol 40,0 Magn. usta 400,0)	1. Ertränkt. 2. Im Reagensrohr (Wattebausch durchsetzt mit Trikresol hineingebracht, Reagenzrohr abgeschlossen). 3. An verlausten Russen. a) 2 Mann gewaschen, Körper + Unterzeug + Uniform + Decke mit Trikresol eingestreut. b) 1 Mann nicht gewaschen, sonst wie bei a.	2,45 Min. 15 Min. 12 Stunden 12 Stunden	+ + Augenblicklich besser geschlafen; Linderung Alle Läuse leben. Besser geschlafen. Glaubt weniger Läuse zu haben als früher Alle Läuse leben.	

III.

Mittel	Versuche	Dauer der Einwirkung des Mittels	Erfolg — Läuse leben + „ tot	Bemerkungen
VI. Anisol. (Dr. S. Landsberger, Hamburg) Phenylmethyläther, wasserlöslich.	1. Im Reagensrohr.			Anisol hat ein hellgallenfarbiges Aussehen. Die Lösung ist milchig-seifig.
	a) ertränkt in Lösung			
	α) unverdünnt	24 Sek.	+	
	β) 1:5 (Wasser)	26 „	+	
	γ) 1:12 „	20 „		γ) einige Läuse starben schon nach 45 Sekunden.
	b) Stückchen Filtrierpapier mit 1 Tropfen unverdünntem A getränkt	1 Min. 40 Sek.	+	Eine vollkommene Betäubung tritt meistens schon nach 30 bis 40 Sek. ein.
	α) „ 1:5	2 „ 4 „	+	
	β) „ 1:12	1 „ 10 „ bis 2 „ 30 „	+	
	2. An verlausten Russen.			
	α) I. Versuchsanordnung Russen gewaschen			
	αα) Körper eingespritzt	12 Stunden nachts	Besser geschlafen Alle Läuse leben	
	ββ) Körper + Unterzeug + Uniform eingespritzt	„	„	
	β) II. Versuchsanordnung Russen nicht gewaschen			
	αα) wie oben	„	„	
	ββ) „ „	„	„	
	3. An läusefreien Russen. Sie schliefen mit verlausten Russen unter verlausten Decken auf verlauster Lagerstätte und wurden	12 Stunden nachts		
	α) gewaschen, Körper + Unterzeug eingespritzt.	„	Sehr schlecht geschlafen, bei allen sind objektiv in grosser Menge Läuse nachzuweisen.	
	β) Nur Uniform eingespritzt.	„		

IV.

Mittel	Versuche	Dauer der Einwirkung des Mittels	Erfolg — Läuse leben + „ tot	Bemerkungen
VII. Heisse Dämpfe 100° C	Unterzeug und Uniformstücke in einen Desinfektionsapparat gebracht. Temperatur 100° C	2 Stunden	Alle Läuse +	Das Zeug hat nicht gelitten.
VIII. Heisses Wasser	1. Verlaustes Hemd in 90°	10 Minuten	Alle Läuse +	Es ist zur erfolgreichen Tötung mindestens eine Temperatur von 60°C notwendig.
	„	5 „	„ „ +	
	„	2 „	„ „ +	
	„	1 „	„ „ +	
	„	45 Sekunden	„ „ +	Die Uniformstücke der Russen liefen verhältnismässig wenig ein, nur eine geringe Verkürzung tritt ein.
	„	30 „	„ „ +	
	„	15 „	„ „ +	
	„	10 „	„ „ +	
	„	5 „	„ „ +	
	„	3 „	„ „ +	
	nur durchgezogen			
	2. „ „ in 80°	etwa ½ Sek.	„ „ +	
	3. „ „ „ 70°	„ 3 „	„ „ +	Die Stücke sind sehr gut zu tragen.
	4. „ „ „ 60°	„ 3 „	„ „ +	
	5. „ „ „ 47°	„ 3 „	Läuse leben.	

Die gleichzeitigen Versuche mit den obenerwähnten Mitteln an läusefreien Wärtern, welche stets unter den verlausten Russen zu arbeiten und häufige körperliche Berührungen mit ihnen hatten, haben für die Bedeutung dieser Mittel als Schutzmittel ergeben:

1. Ol. Anisi und ebenso Ol. foeniculi sind die besten Mittel sich vor Läusen zu schützen, bei tüchtigem Bespritzen von Haut und Kleidung kriecht in den ersten 12 Stunden keine Laus an.

2. Anisol — im Reagensglas vorzüglich — ist zu flüchtig, schon nach einer halben Stunde kriechen die Läuse wieder an.

3. Dr. Henkels Mittel nutzt ebensowenig wie Rademachers Goldgeist.

4. Trikresol ist nicht wirksam; damit gründlich am ganzen Körper eingestäubte läusefreie Russen, welche mit Verlausten eine Nacht zusammenschliefen, hatten am anderen Morgen Läuse.

V.

Mittel	Versuche	Dauer der Einwirkung der Mittel	Erfolg — Läuse leben + „ tot	Bemerkungen
VIII. Lausofan	1. Gefangener Golowatsch. a) Entkleidet, mit Lausofanpulver bestäubt, in reine Decke eingeschlagen und auf reines Bett gelegt (1 Paket verstäubt).	26. V. 15 5^{15} h p. m. bis 9^{15} h p. m.	Läuse leben, einige +. Diese braunrot verfärbt. Nicht gebissen.	Dieses Präparat wird in pulverisierter und löslicher Form in Handel gebracht. Es riecht, soweit wie ich mit meinem Geruchsvermögen diagnostizieren kann, stark nach Menthol.
		bis 27. V. 15 10^{h} a. m.	Besser als sonst geschlafen. Läuse leben in grosser Menge.	
	b) Bei einem anderen Gefangenen unter gleichen Bedingungen (1½ Paket verstäubt).	„	Einige Läuse mehr +.	
	2. Gefangener Scilejetsch. Bedingung wie 1., aber mit Lausofanlösung bespritzt (½ Flasche verspritzt).	26. V. 15 5^{15} h p. m. bis 9^{15} h p. m.	Läuse leben, nur einige +.	Scilejetsch klagt sofort nach der Einspritzung über starkes Brennen.
		27. V. 15 10^{h} a. m.	Etwas besser geschlafen. Läuse leben an allen Körperstellen.	
	3. Gefangener Iwanoff. Lausofanpulver auf Körper, in Unterzeug, in Uniform, dann in reine Decken (1½ Paket verstäubt).	26. V. 15 5^{25} h p. m. bis 9^{30} h p. m.	Läuse am Körper teilweise +. Auf Kopf lebt alles. Läuse leben im Zeug.	
		bis 27. V. 15 10^{h} a. m.	Etwas besser geschlafen. Läuse leben überall.	
	4. Gefangener Kojujuck. Bedingung wie 3., aber mit Lausofanlösung.	26. V. 15 5^{30} h p. m. bis 9^{30} h p. m.	Läuse leben im Zeug. Am Körper einige +.	Brennt sehr stark, „wie Feuer“. Rote Streifen, wie Verbrennung I. Grades.
		bis 27. V. 15 10^{h} a. m.	Läuse leben. Besser geschlafen.	

VI.

Mittel	Versuche	Dauer der Einwirkung der Mittel	Erfolg — Läuse leben + „ tot	Bemerkungen
Lausofan	5. Kleidungsstücke von 1, mit Lausofanpulver (1 Paket) bestäubt, in Bündel zusammengeschnürt.	26. V. 15 5^{30} h p. m. bis 9^{30} h p. m.	Läuse leben.	
	Um 9^{30} h zog der Gefangene seine Kleider an und schlief darin.	bis 27. V. 15 10^{40} h a. m.	Besser geschlafen. Läuse leben.	
	6. Kleidungsstücke von 2, mit Lausofanlösung. (1/2 Flasche) bespritzt, in Bündel zusammengeschnürt.	26. V. 15 5^{30} h p. m. bis 9^{10} h p. m.	Läuse leben.	Läuse an Schamhaaren und unter den Armen.
	Um 9^{30} h p. m. zog der Gefangene seine Kleider an und schlief darin.	bis 27. V. 15 10^{45} h a. m.	Läuse leben. Besser geschlafen.	
	7. Decken von 1 und 2, mit Lausofanlösung bespritzt.	„ 27. V. 15 10^{50} h a. m.	Läuse leben.	
	8 Gefangener Waszileff. Pulver in die Halsöffnung des Nackens (auf Nacken und Brust) in die Ärmel, Hosenbund, Unterhosen, Strümpfe. (1 1/2 Paket verstäubt). Geht in sein Zimmer.	26. V. 15 5^{30} h p. m. bis 27. V. 15 10^{h} a. m.	Besser geschlafen. Läuse leben am Körper und Zeug.	
	9. Gefangener Chomakoff. Bedingung wie 8, aber Lösung (1/2 Flasche). Geht in sein Zimmer.	26. V. 15 5^{30} h p. m. bis 27. V. 15 10^{h} a. m.	Läuse tüchtig gebissen, einige tote Läuse, braunschwarz gefärbt. Läuse leben am Körper und Zeug.	

VII.

Mittel	Versuche	Dauer der Einwirkung des Mittels	Erfolg — Läuse leben + „ tot	Bemerkungen
Lausofan	Läusefreie Gefangene, die mit Lausofan bestäubt und bespritzt wurden, schliefen mit verlausten Gefangenen.			
	1. Gefangener Mikeroff. Körper und Zeug mit Pulver bestäubt.	26. V. 15 9 55 h p. m. bis 27. V. 15 10 10 h a. m.	Gut geschlafen Keine Laus im Zeug zu finden.	Kaum, als sich Mikeroff hingelegt hatte, fühlte er eine Laus am Halse; dann nichts mehr gespürt.
	2. Gefangener Sitofkin wie 1, mit Lösung (1/2 Flasche).	„	Sehr schlecht geschlafen. In Unterhose 4 Läuse, in Unterhemd 2 Läuse gefunden. Oft und stark gebissen.	
	3. Gefangener Gravender. Nur Körper mit Lösung.	26. V. 15 10 h p. m. bis 27. V. 15 10 10 h a. m.	Die ganze Nacht gebissen. Im Unterhemd drei Läuse gefunden.	
	4. Gefangener Segoroff. Nur Körper mit Pulver.	„	Läuse nicht stark gebissen, nicht besonders gut geschlafen. Drei Läuse im Unterhemd, zwei Läuse in Unterhose.	

VIII.

Mittel	Versuche	Dauer der Einwirkung des Mittels	Erfolg — Läuse leben + „ tot	Bemerkungen
IX. Lausin	Massenversuch. Es werden hierzu 50 Russen von einem Kommando verwandt, das zur Entlausung nach Munster geschickt ist. Körper, Unterzeug, Uniform, Mantel, Decke, Holzpritsche u. Fussboden sehr stark angestäubt.	3. VI. 15 5^{15} h p. m. bis 4. VI. 15 7^{h} a. m.	Auf die Frage: Ob gut geschlafen? antworteten alle im Chor: „Wir haben noch nie so gut geschlafen während unserer Gefangenschaft und wir danken ihnen sehr!“ Objektiv sind lebende Läuse in grosser Anzahl nachzuweisen; tote fast gar keine. Es sind beobachtet bei einem Gefangenen am Scrotum — oberflächlich gezählt — 42 Läuse. Selbst ein so intimer Vorgang wie der Coitus wurde trotz Lausin am Körper von Läusen ausgeübt. Drei derartige Fälle sind beobachtet. Bei 48 Gefangenen sind Läuse in grosser Anzahl nachzuweisen, bei zweien nicht; diese beiden haben angeblich auch früher keine Läuse gehabt.	Ein sehr leichtes, stark nach Acid. carbolicum riechendes Pulver von mehliger Konsistenz, sehr sparsam im Gebrauch; mit einer Dose 12 Mann, Körper, Unterzeug und Uniform leicht einzustäuben. Der Karbolsäuregeruch wird schon nach einigen Stunden durch die Körper-Ausdünstungen paralysiert. Also scheint Lausin ein ganz hervorragendes Mittel zur Linderung subjektiver Beschwerden zu sein. Es tötet keine Laus, deswegen ist es zur Bekämpfung der Läuseplage nicht geeignet, es beseitigt gewissermassen die Symptome der Läusesucht (Jucken, unruhiges Schlafen etc.), aber die Läusesucht selbst nicht; auch schützt es nicht vor Läusen.

IX.

Mittel	Versuche	Dauer der Einwirkung des Mittels	Erfolg — Läuse leben + „ tot	Bemerkungen
X. Salmiakgeist	I. Versuchsanordnung. Verlauste Russen. 1. Gefangener Kollpakoff. Körper, Unterzeug und Uniform eingespritzt, mit einer wässerigen Lösung von 1 : 100.	2. VI. 15 8h p. m. bis 3. VI. 15 8h p. m.	Nicht besser und nicht schlechter geschlafen als früher. Läuse leben.	Beim Einspritzen sagt Kollpakoff: Es würde ihm die Haut aufgefressen.
	2. Gefangener Gollgowatsch. Bedingung wie 1, aber wässerige Lösung von 1 : 50.	„	Wie 1. Läuse —	
	3. Gefangener Chomiakoff. Bedingung wie 1, aber wässerige Lösung von 1 : 25.	„	Schlechter als sonst geschlafen. Läuse —	Es ist ihm, wie Ch. sagt, beim Einspritzen Hören und Sehen vergangen.
	4. Gefangener Konjukoff. Bedingung wie 1, aber reiner Salmiakgeist.	„	Schlechter als sonst geschlafen. Alle Läuse —	Beim Einspritzen ungeheuerer starker Husten, heftiges Brennen, Benommenheit. K. behauptet, beinah erstickt zu sein.
	II. Versuchsanordnung. Nicht verlauste Russen. Gefangener Alexingewitsch. Körper eingespritzt mit wässeriger Lösung von 1 : 25, Zeug mit reinem Salmiakgeist.	„	Schlecht geschlafen. Lebende Läuse in grosser Zahl am Körper und Zeug nachzuweisen.	Al. klagt nur wenig beim Einspritzen über Beschwerden, danach variiert die Wirkung je nach der Sensibilität individuell sehr. **Salmiakgeist ist wegen seiner üblen reizenden Wirkung auf die Schleimhäute der Nase und des Rachens und wegen seiner Negativität in der Wirkung auf Läuse zur Bekämpfung der Läuseplage vollkommen ungeeignet.**



Wollermann, Beobachtungen über Kleiderläuse und ihre Nissen.

1. Nissen am Schamhaar. 2. Ausschlüpfende Laus am Schamhaar.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Aus dem Laboratorium der Lazarett-Apotheke Königsbrück.
(Chefarzt des Reserve-Lazaretts II: Stabsarzt Dr. Thiersch.)

Zur Frage der Übertragungsmöglichkeit von Fleckfieber auch durch Filzläuse.

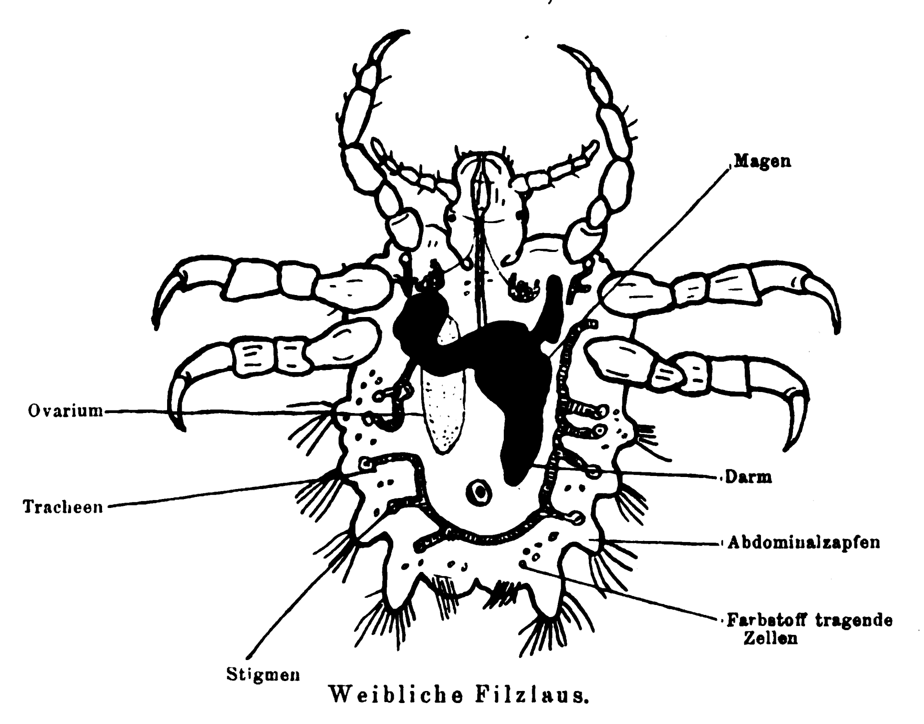
Von
Hofrat Dr. Alfred Zucker,
Vorstand der Lazarett-Apotheke.

Die Übertragung des Fleckfiebers durch Kleiderläuse (Pediculus vestimenti) ist heute wohl einwandfrei festgestellt. Dagegen findet man in der Literatur keinerlei Angaben darüber, ob diese Übertragung auch durch Filzläuse (Phtirius inguinalis) stattfinden kann.

Eine vergleichende Untersuchung beider Läusearten zeigt nun, dass dies als sehr wahrscheinlich angenommen werden muss. Wenn derartige Fälle bisher nicht sicher beobachtet wurden, so liegt dies wohl daran, dass die Übertragung der Filzläuse ungleich schwieriger erfolgt wie die der Kleiderläuse und die Vernichtung derselben und besonders der Eier viel leichter zu bewerkstelligen ist. Jedenfalls ist bei Fleckfieberverdacht auch die gründliche Entfernung der Filzläuse zu bewirken.

Die Filzlaus unterscheidet sich von der Kleiderlaus durch den geigenförmigen Kopf und den mehr viereckigen, breiten Körper, der 9 Segmente besitzt. Die fünfgliedrigen Fühler sind gleichlang, der Thorax ist vom Abdomen nur durch eine seichte Furche getrennt. Das erste Fusspaar ist zart, während die beiden anderen stärker gebaut sind und in einen kräftigen Stachel endigen, der zangenartig eingelenkt werden kann. Die Filzlaus besitzt einen ypsilonförmigen Magen, der sich allmählich zum Darm verjüngt. Das Tracheensystem besteht aus einer grösseren, hufeisenförmig gebogenen Röhre mit seitlichen Ausläufern und Stigmen an den Rändern des Abdomens. In letzterem findet man Zellen mit grünem Farbstoff, der als Ursache der maculae caeruleae angesehen werden muss. Nach der Häutung kann man die grüne Färbung besonders gut sehen. Der Farbstoff wird in nierenförmigen Speicheldrüsen gebildet, welche zu beiden Seiten des Magens liegen. Diese Drüsen stehen direkt mit den Blutsaugorganen in Verbindung und sondern Sekrete ab, welche das Ge-

rinnen des Blutes verhindern. Wahrscheinlich werden auch in diesen Drüsen die Ansteckungsstoffe des Fleckfiebers aufgespeichert. Am Abdomen finden sich 8 behaarte, unbewegliche Abdominalzapfen, und zwar 4 an jeder Seite. Die Männchen sind wie bei den Kleiderläusen kleiner wie die Weibchen. Die birnförmigen, 0,6 mm messenden Eier — meist 10—12 — werden an den Schamhaaren reihenweise mit einem schnell erhärtenden Kitt angeklebt. Nach 6—7 Tagen kommen die Läuse durch Abheben des Eideckels zum Vorschein, nach 15 Tagen sind sie bereits fortpflanzungsfähig. Die Filzlaus hält sich meist an den Schamhaaren auf, zuweilen auch an anderen



Weibliche Filzlaus.

behaarten Stellen, selten an den Kopfhaaren. Ihre Vernichtung kann leicht und sicher durch graue Quecksilbersalbe oder Perubalsam oder Petroleum erfolgen. Hierbei gehen auch die Eier zugrunde, was man deutlich daran erkennen kann, dass deren Inhalt nach der Behandlung koaguliert.

Nachtrag: In der soeben erschienenen Nummer 22 der Wiener klinischen Wochenschrift beschreibt Professor C. Kreibisch-Prag einen Fall von Typhus exanthematicus, bei welchem Filzläuse in den Augenzilien und maculae caeruleae, aber keine Kleiderläuse noch Residuen von Urticaria gefunden wurden! Sonach scheint die hier ausgesprochene Vermutung in der Praxis ihre Bestätigung zu finden.



Aus dem Kaiserlichen Militär-Genesungsheim in Spa.
(Chefarzt: Oberstabsarzt Prof. Dr. Paul Krause, Bonn).

Studien an Diphtheriebazillenträgern.

Von

Prof. **Karl Wittmaack,** Jena,

z. Zt. Stabsarzt und Vorstand der Ohrenstation des Genesungsheims.

Die Infektionskrankheiten und das für ihre Verbreitung so wichtige Bazillenträgertum spielen im Kriege eine grosse Rolle. Ich bin daher gerne der Aufforderung des Chefarztes des Kais. Mil.-Genesungsheims in Spa, mich mit den aus den Insassen des Genesungsheims durch systematische bakteriologische Untersuchung ausgesiebten Diphtheriebazillenträgern etwas eingehender zu beschäftigen, gefolgt und will im folgenden über das Ergebnis meiner Studien berichten. Ich muss indessen vorausschicken, dass mir die Literatur, die über dieses Kapitel bereits existiert, nicht gegenwärtig ist, und dass ich auch nicht in der Lage war, Literaturstudien hier anzustellen. Sollte dieses oder jenes Ergebnis meiner Untersuchungen bereits von anderer Seite festgestellt sein, so mögen meine Beobachtungen als Bestätigung dienen.

Ehe ich den Einfluss therapeutischer Massnahmen festzustellen suchte, hielt ich es für wünschenswert, vor allem drei Fragen zu beantworten. Erstens suchte ich die Ausbreitung der Bazillen im Bereiche der oberen Luftwege zu erforschen und damit die Frage nach der elektiven Lokalisation zu entscheiden. Es wird meines Wissens bisher noch fast allgemein angenommen, dass als Bazillendepot die Gaumenmandeln so gut wie ausschliesslich in Betracht kommen. Es schien mir zweckmässig, die Richtigkeit dieser An-



nahme nachzuprüfen. Zweitens suchte ich die ungefähre Dauer des Bazillenträgertums in einer Reihe von Fällen so gut als möglich festzustellen. Drittens mussten noch die Beziehungen des Bazillenträgertums zu pathologischen Veränderungen der in Betracht kommenden Regionen der oberen Luftwege geprüft werden.

Auf Grund dieser drei Faktoren hoffte ich Anhaltspunkte für die therapeutischen Massnahmen zu erhalten, bzw. den Erfolg solcher richtig beurteilen zu lernen und gleichzeitig mir ein Urteil über die Entwickelung des Bazillenträgertums bilden zu können.

Für diese Studien wurden zunächst 40 durch vorherige wiederholte bakteriologische Untersuchung des Rachenabstrichs als Diphtheriebazillenträger bereits erkannte Genesende ausgewählt. Ich bin bei meinen Untersuchungen in der Weise vorgegangen, dass ich nach Kokainisierung der Nase, des Nasenrachenraumes und des Rachens, speziell der Gaumentonsillen mittelst Kokainspray getrennte Abstriche aus beiden Nasenseiten, vom Dach des Nasenrachenraums und aus den Lakunen beider Tonsillen auf Löfflerschem Serumnährboden vornahm, und diese zur Untersuchung auf Diphtheriebazillen der bakteriologischen Abteilung des Genesungsheims zustellte. Die bakteriologischen Untersuchungen wurden sämtlich von Herrn Dr. Hermel ausgeführt. Auch im Nasenrachenraum ist es mir fast stets gelungen, streng lokalisierte Abstriche vorzunehmen, ohne die anliegende Schleimhaut der Mundhöhle, des Rachens oder der Tonsille zu berühren. Gleichzeitig wurden die klinischen Befunde innerhalb dieser Regionen genau festgestellt und protokolliert. Diese Untersuchungen wurden in 8 tägigen Intervallen wiederholt, während nebenher in ca. 3 tägigen Intervallen von dem Stationsarzt Herrn Dr. Lyon in der allgemein üblichen Weise der Gesamt-Rachenabstrich auf Diphtheriebazillen untersucht wurde. Wir konnten auf diese Weise unsere Ergebnisse gegenseitig kontrollieren, wobei sich im grossen und ganzen eine recht gute Übereinstimmung der Resultate ergab. Ich halte daher für die Feststellung des Diphtheriebazillenträgertums die bisher übliche Methode im allgemeinen für ausreichend, auch wenn, wie wir noch sehen werden, eine elektive Lokalisation in der Nase vorliegt, da fast stets von hier aus bazillenhaltiges Sekret in den Rachenraum abfliesst.

Über die Lokalisation der Bazillen und über die ungefähre Dauer des Bazillenträgertums bei diesen 40 zunächst untersuchten Fällen gibt folgende tabellarische Übersicht Auskunft.

Es fanden sich in:	1. Nase, Naso-Pharynx u. Tonsillen	2. Nase und Naso-Pharynx	3. Nase und Tonsillen	4. Nasopharynx und Tonsillen	5. nur in Tonsillen	6. keine Bazillen mehr	insgesamt
Zu Beginn der 1. Woche	8 x	3 x	5 x	12 x	10 x	2 x	40
Zu Beginn der 2. Woche	5 x	$2 + 1^1 =$ 3 x	4 x	$4 + 1^1 =$ 5 x	$6 + 6^4 =$ 12 x	$1^1 + 1^2 + 1^3 + 2^4 + 4^5 =$ 9 x	38
Zu Beginn der 3. Woche	3 x	$1 + 2^1 =$ 3 x	1 x	$3 + 1^2 =$ 4 x	$8 + 2^4 =$ 10 x	$1^2 + 3^3 + 4^5 = 8$ x	29
Zu Beginn der 4. Woche	3 x	3 x	0 x	2 x	$7 + 1^4 =$ 8 x	$1^3 + 1^4 + 3^5 = 5$ x	21
Zu Beginn der 6. Woche	0 x	0 x	0 x	1 x	$1 + 1^1 =$ 2 x	$2^1 + 3^2 + 1^4 + 7^5 = 13$ x	16
Zu Beginn der 8. Woche	0 x	0 x	0 x	1 x	1 x	$1^5 = 1$ x	3
Zu Beginn der 10. Woche	0 x	0 x	0 x	0 x	0 x	$1^5 + 1^4 = 2$ x	2

Zur Erläuterung der Tabelle ist folgendes zu bemerken: Die in den einzelnen Rubriken aufgezählten Zahlen geben die Zahl der Fälle an, bei denen eine Ausbreitung der Bazillen innerhalb der am Kopf der Rubrik aufgezählten Regionen gefunden wurde. Bei der Zerlegung der addierten Summen in zwei Komponenten bezieht sich die erste Zahl auf die in derselben Rubrik verbliebenen Fälle, während die zweite Zahl mit der im Hochvermerk hinzugefügten Erläuterungszahl die Zahl der Fälle bezeichnet, die aus einer vorhergehenden Rubrik in eine der folgenden abgewandert sind, weil sich in der einen oder der anderen im Kopf aufgezählten Region keine Bazillen mehr fanden. Der Hochvermerk gibt die Rubrik an, aus der die Abwanderung erfolgte z. B. in Rubrik 2 zu Beginn der 2. Woche $2 + 1^1 = 3$ bedeutet, dass 2 Fälle in der Rubrik verblieben, 1 hinzukam durch Verschwinden der Bazillen aus der Tonsille.

Es fehlen die Rubriken, die die Lokalisation nur in der Nase und nur im Pharynx angeben, obwohl auch sie von der 2. Woche an, die erste bei zwei Fällen, die letztere bei einem Falle vorkamen. Diese Fälle sind in der in der 1. Woche für sie zutreffenden Rubrik Nase + Tonsille (3) bezw. Pharyny + Tonsille (4) belassen, da das Verschwinden der Bazillen aus der Tonsille für die Beurteilung der Fälle nur von untergeordneter Bedeutung zu sein schien, sodass es kaum lohnte wegen dieser 3 Fälle noch zwei Rubriken mehr in die Tabelle aufzunehmen.

Zur Auslegung der Tabelle zwecks Orientierung über die Ausbreitung der Bazillen im Bereiche der oberen Luftwege möchte ich vor allem folgende Tatsachen hervorheben. Es scheint mir zunächst bemerkenswert, dass im Beginn des Bazillenträgertums häufig eine flächenhaftere Ausbreitung vorliegt als später-

hin. Besonders beachtenswert ist die relativ häufige Mitbeteiligung der Nase und des Nasopharynx bei der Beherbergung der Bazillen. Wenn bereits in der ersten Woche eine grössere Zahl von Fällen vorkam mit ausschliesslicher Lokalisation in den Tonsillen, so ist bei der Beurteilung dieser Tatsache zu berücksichtigen, dass wir bei keinem der Fälle den Zeitpunkt des Beginns ihres Bazillenträgertums mit Sicherheit angeben konnten. Es kann sich daher sehr wohl um Fälle gehandelt haben — und hat sich m. E. wohl tatsächlich um solche Fälle gehandelt —, die bereits einige Zeit hindurch, wenn auch bisher unerkannt, Bazillen beherbergten und sich somit nicht mehr im Beginn, sondern schon in etwas späteren Stadien ihres Bazillenträgertums befanden. Hierfür spricht vor allem die Tatsache, die wir an den zunächst eine weitere Verbreitung der Bazillen aufweisenden Fällen feststellen konnten, nämlich dass im Laufe der Zeit eine deutliche Tendenz zur vorwiegenden Lokalisation auf eine der drei besonders ins Auge gefassten Regionen sich geltend machte. Dies geht m. E. deutlich aus den „Abwanderungszahlen" von einer Rubrik in die andere hervor, und würde sich vielleicht noch etwas deutlicher bemerkbar gemacht haben, wenn die Untersuchungen nicht in 8 tägigen, sondern noch kürzeren Intervallen vorgenommen worden wären, was sich indessen aus äusseren Gründen nicht ausführen liess. Ich verweise besonders auf die Abwanderung der Fälle aus Gruppe 4 in Gruppe 5 und ebenso aus Gruppe 1 in 2. Diese Tatsache beweist auch, zumal wiederholte Untersuchungen das gleiche Ergebnis hatten, dass es sich z. B. bei der Feststellung von Bazillen im Nasopharynx und auf der Tonsille (Gruppe 4) nicht etwa um zufällig primär von der Tonsille verschleppte Keime gehandelt haben kann. Es spricht hiergegen vor allem auch schon die Erwägung, dass diese Verschleppung in durchaus entgegengesetzter Richtung der an der Oberfläche physiologischerweise sich abspielenden Strömungs- und Verschleppungsvorgänge hätte stattfinden müssen. Der reguläre Weg für den Abtransport durch die Nase eingedrungener und auf die Oberfläche abgesetzter Partikelchen geht von der Nase in den Nasopharynx und von hier nach abwärts in den Rachen. Ein entgegengesetzt gerichtetes Aufsteigen der Bazillen von der Mundhöhle bzw. von den Tonsillen bis zum Dach des Nasopharynx erscheint mir daher kaum möglich, während die umgekehrte Möglichkeit zuzugeben ist. Bei gleichzeitiger Lokalisation in Nase und Nasopharynx ist zweifellos der Schwerpunkt auf die Lokalisation in der Nase zu legen. Denn der Übergang der Bazillen von hier aus nach dem Nasopharynx und eventuell auch von hier auf die Tonsille



würde durchaus den physiologischen Bedingungen entsprechen. Immerhin ist zu bedenken, dass die Verschleppung an der Oberfläche in der bezeichneten Richtung keineswegs immer erfolgt. In einem gewissen Prozentsatz dieser Fälle wurde die Tonsille von vornherein bazillenfrei gefunden, in einem anderen verschwanden die Bazillen früher aus der Tonsille als aus der Nase bzw. dem Nasopharynx. Es wurde schon oben darauf hingewiesen, dass dies auch in der Rubrik 3 für zwei Fälle und in Rubrik 4 für einen Fall zutraf. Wohl in sämtlichen Fällen, in denen von vorneherein keine Bazillen in den Tonsillen gefunden wurden, handelte es sich um deutlich atrophische, kleine, stark zurückgelagerte Mandeln, in den anderen Fällen meist um relativ schlecht entwickelte. Man kann daher auf Grund eines derartigen Befundes bei einem Bazillenträger mit recht grosser Wahrscheinlichkeit auf die Nase bzw. den Nasopharynx als Sitz der Bazillen schliessen.

Wenn wir diese verschiedenen Erwägungen berücksichtigen und gleichzeitig an der Hand der Tabelle die Abwanderungszahlen studieren, so müssen wir zu dem Ergebnis kommen, dass es zweifellos neben der bisher allgemein bekannten, bereits als Bazillendepot voll gewürdigten und auch in unseren Versuchen deutlich hervortretenden Prädilektionsstelle — der Tonsille — noch eine zweite gibt, nämlich — die Nase.

Mir war diese Tatsache bisher unbekannt und auch die Herren Kollegen, mit denen ich hier zusammen arbeitete, konnten sich eines in der Literatur erfolgten Hinweises hierauf nicht entsinnen. Sollte er dennoch vorliegen, so dürfte immerhin eine erneute Hervorhebung dieser Tatsache in dieser Zeit gerechtfertigt erscheinen [1]).

Weit seltener ist offenbar nach meinen Untersuchungen die elektive Lokalisation im Nasopharynx. Es ist nur ein einziger hierher gehöriger Fall unter den 40 zu verzeichnen, der allerdings mit ungewöhnlicher Hartnäckigkeit eine ausschliessliche Lokalisation der Bazillen im Nasopharynx aufwies. Es ist dies der in Rubrik 4 (Pharynx u. Tonsille) mit aufgezählte, bis in die 8. Woche hinein positiv gebliebene Fall, bei dem die Bazillen schon sehr bald aus der Tonsille verschwanden.

Was die Dauer des Bazillenträgertums anbelangt, so ergibt sich aus unserer Tabelle eine durchschnittliche Dauer von ungefähr 4—5 Wochen. Es ist hierbei freilich zu berücksichtigen, dass, wie schon einmal hervorgehoben wurde, eine genaue

[1]) Während der Abfassung dieser Mitteilung wurde ich auf eine kurze Mitteilung von Engelmann, Münchener medizinische Wochenschrift 1915, Nr. 12 aufmerksam gemacht, der ebenfalls die Bedeutung der Nase als Bazillendepot betont.



Bestimmung deswegen nicht möglich ist, weil der Beginn der Bazillenansiedelung meist nicht sicher feststeht. Wichtiger erscheint mir, dass nur in einem Falle bis über die 8. Woche hinaus noch Bazillen gefunden wurden, und dass mit Beginn der 10. Woche kein einziger Fall mehr einen positiven Bazillenbefund aufwies. Dies berechtigt wohl zu der Annahme, dass wir auch in den hartnäckigen Fällen kaum mit einer längeren Dauer als mit höchstens $^1/_4$ Jahr zu rechnen brauchen, während die Mehrzahl der Fälle zweifellos schon weit früher bazillenfrei wird. Es stimmt dies gut mit den Beobachtungen überein, die über die Persistenz der Bazillen nach überstandener typischer Diphtherie gemacht worden sind. Es ist dies immerhin gegenüber den Typhusbazillenträgern ein erfreulicher bemerkenswerter Unterschied.

Ich komme nunmehr zur Besprechung der Beziehungen des Bazillenträgertums zu pathologischen Prozessen im Bereiche der obersten Luftwege.

Hierüber mag folgende kleine Tabelle Übersicht und Auskunft geben:

Es zeigten patholog. Prozesse bei der 1. Untersuchung	1. in Nase:		2. in Nasopharynx:		3. an Tonsillen:	
	a) akute	b) chron.	a) akute	b) chron.	a) akute	b) chron.
von den 2 im Beginn der 1. Woche ausscheidenden Fällen	0	0	0	0	0	0
von den 9 im Beginn der 2. Woche ausscheidenden Fällen	0	0	3	0	0	0
von den 8 im Beginn der 3. Woche ausscheidenden Fällen	1	1	3	0	1	1
von den 6 im Beginn der 4. Woche ausscheidenden Fällen	0	1	3	0	0	(1[2] a)
von den nach der 4. Woche zurückbleibenden 16 Fällen	0	6	3	1	0	5 + (3[2] a)



Zur Erläuterung dieser Tabelle ist hinzuzufügen, dass sich die in Klammer gesetzten Zahlen auf einen zweiten pathologischen Befund, der neben dem in einer der vorhergehenden Rubriken bereits aufgezählten ersten bestand, beziehen. Der Hochvermerk gibt die Rubrik an, in dem der erste pathologische Befund aufgezählt wurde. Sämtliche Befunde wurden bereits bei der ersten Untersuchung festgestellt und protokolliert.

Die Tabelle zeigt uns, dass zweifellos gewisse Beziehungen zwischen Bazillenträgertum und pathologischen Vorgängen innerhalb der in Betracht kommenden Regionen bestehen. Fassen wir zunächst die Fälle mit chronischen Veränderungen ins Auge, so ergeben sich in erster Linie deutliche Beziehungen vor allem zur Dauer des Bazillenträgertums. Mit der Dauer häuft sich in überraschender Weise die Zahl der chronischen pathologischen Befunde, so dass mit Ablauf der 4. Woche von den noch restierenden 16 Fällen 15 chronische pathologische Veränderungen aufwiesen. Wenn auch unter den früher ausscheidenden Fällen einzelne chronische pathologische Befunde erhoben wurden, so ist hierbei, wie schon wiederholt betont wurde, zu berücksichtigen, dass es sich sehr wohl um Fälle gehandelt haben kann, die schon längere Zeit Bazillenträger waren, ehe sie als solche erkannt wurden. Es scheint mir daher keinem Zweifel zu unterliegen, dass vorliegende chronische pathologische Prozesse die Dauer des Bazillenträgertums in der Regel ganz wesentlich erhöhen.

Entsprechend der bereits hervorgehobenen Tatsache der elektiven Lokalisation der Bazillen bei länger dauerndem Bazillenträgertum in der Nase bzw. in den Tonsillen, finden wir durchaus korrespondierend mit dieser Tatsache von der 5. Woche an bei sämtlichen Fällen, die in diesen Organen Bazillen beherbergten, auch chronische Veränderungen in ihnen. Auch der einzige oben bereits hervorgehobene Fall von hartnäckiger elektiver Lokalisation der Bazillen im Nasopharynx zeigte einen ausgesprochenen chronischen Entzündungsprozess am Rachendach.

Was die Art der chronischen pathologischen Prozesse anbelangt, so handelt es sich in der Nase ausnahmslos um chronische, meist atrophische Rhinitiden mit ungewöhnlich weitem Cavum naris, mit trockenen atrophischen Schleimhäuten und zäher, zum Austrocknen und zur Borkenbildung neigender Sekretion. Veränderungen, die bekanntlich häufig mit chronischen Entzündungsprozessen im Siebbein einhergehen bzw. auf diesen beruhen. In der Tonsille ist die Entscheidung, ob man chronische pathologische Veränderungen annehmen soll oder nicht, nicht immer



ganz leicht. Bei den grossen Variationen im Bau der Tonsille und den fliessenden Übergängen zwischen normalen, leichten und schweren pathologischen Befunden wird die Beurteilung dieses Punktes immer etwas dem subjektiven Ermessen des einzelnen überlassen bleiben. Ich habe — abgesehen von den oben bereits erwähnten Befunden atrophischer Tonsillen, in denen, wie wir schon sahen, Bazillen meist nicht gefunden werden — einen chronischen pathologischen Prozess dann angenommen, wenn die Tonsille 1. ganz ungewöhnlich gross war, 2. wenn sie ungewöhnlich stark mit Lakunen durchsetzt war, in denen sich abnormer Inhalt befand (käsige Pfröpfe oder dgl.), und 3. wenn sich einzelne besonders tiefgehende Taschen in ihr nachweisen liessen. Der letztere Befund ist gar nicht so sehr selten auch bei relativ kleinen und zurückgelagerten Tonsillen zu erheben. Wir können uns daher niemals aus dem blossen Anblick durch Herunterdrücken der Zunge mit dem Spatel ein zutreffendes Urteil über die Beschaffenheit der Tonsille bilden, sondern müssen hierzu regelmässig mit Sonde oder kleinem Hebel die vorderen Gaumenbogen lüften, die Tonsillenoberfläche eventuell mit Postrhinoskopiespiegel absuchen, und vor allen Dingen mit Sonde oder mittelst eines mit feinem Wattebausch festumwickelten Tamponträgers die einzelnen Taschen der Tonsillen abtasten.

Akute entzündliche Prozesse fanden sich entsprechend der in der ersten Tabelle im Beginn des Bazillenträgertums auffallend häufig hervortretenden Lokalisation der Bazillenträger am Rachendach, ganz besonders häufig an dieser Stelle. So wurden in sämtlichen Fällen der Rubrik 4, in denen zu Beginn der ersten Woche noch Bazillen im Rachendach gefunden wurden, auch entzündliche Veränderungen konstatiert. Ausserdem fanden sich noch Zeichen eines akuten entzündlichen Prozesses in dem bis in die dritte Woche hinein positiv bleibenden Falle der Rubrik 3, und in einem Fall der bis in die dritte Woche positiv gebliebenen Fälle der Rubrik 6, so dass insgesamt in 14 unter den untersuchten 40 Fällen akute entzündliche Veränderungen im Bereich der ins Auge gefassten Regionen festgestellt werden konnten. Es ist dies zwar nicht die Gesamtzahl, die nach Abzug der mit chronischen Veränderungen behafteten Fälle übrig bleibt (40 — 15 ist 25), aber immerhin doch die grössere Hälfte. Bei der einen Hälfte dieser Fälle mit akut entzündlichen Prozessen liessen sich mehr oder weniger deutlich noch fibrinöse Belege am Rachendach feststellen, während die andere nur akut-entzündliche Rötung und Auflockerung der Schleimhaut aufwies. Ich betone diese Tatsache des relativ



häufigen Vorkommens auch akut-entzündlicher Prozesse bei den untersuchten Bazillenträgern deswegen, weil sie mir wichtig erscheint für die Erklärung der Entwickelung dieses Zustandes, der mir bei der Mehrzahl der Fälle gar nicht so einfach zu sein scheint, wenn wir uns nicht in Widerspruch setzen wollen mit unseren Anschauungen über die Fähigkeit der normalen Schleimhaut, auf ihrer Oberfläche abgesetzte Keime zu eliminieren.

Wenn wir nunmehr der Frage nach der Entwickelung des Bazillenträgertums nähertreten, so müssen wir m. E. die Fälle mit bestimmten chronischen Veränderungen getrennt besprechen, von denen die akut-entzündlichen Prozesse bzw. keine pathologischen Veränderungen oder chronische Prozesse untergeordneter Art aufwiesen. Überall da, wo bestimmte ausgesprochen chronische Veränderungen vorliegen, besonders für die Fälle mit chronischen Prozessen in der Nase, ergeben sich für die Erklärung des Bazillenträgertums keine besondere Schwierigkeiten. Für diese Fälle scheint mir die Annahme berechtigt, dass es sich um ein Fortvegetieren aus der Einatmungsluft abgesetzter oder durch direkte Übertragung in die Nase gelangter Keime an der Oberfläche der Schleimhaut handelt. Denn diese Oberfläche ist bedeckt mit totem organischem Material — dem abgelagerten stagnierenden Sekret —, das möglicherweise einen geeigneten Nährboden für die abgesetzten Keime abgibt, in dem sie sich deswegen besonders lange lebensfähig erhalten können, weil eine ständige Regeneration des Nährbodens durch die neu nachtretenden Sekretmengen erfolgt. Die Erklärung wäre mit entsprechender Modifikation auch zulässig für die Fälle mit chronischen Tonsillenveränderungen, in denen sich innerhalb der Lakunen in Form von käsigen Pfröpfen ebenfalls als Nährboden in Betracht kommendes organisches Material angehäuft hat.

Für alle anderen Fälle aber — und das ist bei weitem die Mehrzahl — stösst dieser einfache Erklärungsversuch deswegen auf Schwierigkeiten, weil er in einem gewissen Widerspruch steht mit unseren Anschauungen über die Selbstreinigungsvorgänge, die sich an der Oberfläche einer gesunden, nicht entzündeten Schleimhaut abspielen. Wir wissen, dass speziell die mit Flimmerepithel ausgestattete Schleimhaut der obersten Luftwege zu einer so ausgiebigen Selbstreinigung ihrer Oberfläche befähigt ist, dass die mit dieser Schleimhaut bedeckten Bezirke als steril angesehen werden können (Nase, Nasopharynx, Trachea, Bronchien). Wenn wir in den anderen Regionen, Mundhöhle und Rachenraum regelmässig eine



Bazillenflora finden, so dürfen wir dies uns m. E. keineswegs in der Weise erklären, dass zufällig ausnahmsweise einmal hier abgesetzte Keime sich dauernd hier lebensfähig erhalten. Diese Tatsache beruht vielmehr doch zweifellos auf einem ständigen W e c h s e l s p i e l zwischen Eindringen und Absetzen u b i q u i t ä r e r K e i m e von aussen und reaktiver Ausschaltung derselben auf Grund der sich an der Schleimhautoberfläche mit Hilfe der bakteriziden Wirkung des frisch sezernierten Speichels, Schleims und Serums und der gleichzeitigen von innen nach aussen gerichteten Sekretströmungen sich abspielenden Selbstreinigungsvorgänge. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass naturgemäss die Verschleppung von Keimen durch die Mundhöhle eine ungleich massigere ist als die durch die Nase, und daher schon aus diesem Grunde eine komplette bzw. annähernde Sterilität durch diese Vorgänge niemals erreicht werden kann. Dass an der Schleimhautoberfläche eine sehr ausgiebige Selbstreinigung von abgesetzten korpuskulären Elementen stattfindet, zeigen uns auch die Experimente mit Aufstäubung feinster Partikelchen, die in kürzester Zeit wieder verschwinden. Wir könnten also, von diesen Gesichtspunkten ausgehend, ein Diphtheriebazillenträgertum nur da erwarten, wo diese Keime quasi ubiquitär vorkommen, wie dies vorübergehend wohl einmal unter besonders ungünstigen hygienischen Bedingungen innerhalb einzelner Örtlichkeiten der Fall sein kann. Es sind uns ja auch wiederholt solche Fälle vorgekommen, die sich in dieser Weise erklären liessen. Sie unterschieden sich aber dadurch von den hier zur Untersuchung herangezogenen Fällen wesentlich, dass bereits in wenigen Tagen die Bazillen wieder aus dem Rachen verschwanden, sobald durch Änderung der hygienischen Bedingungen ein ständiger Nachschub von Keimen unmöglich gemacht wurde. Diese Fälle können daher kaum zu den eigentlichen Bazillenträgern gerechnet werden, die wir hier speziell ins Auge gefasst haben und für die eine Erklärung dafür zu geben ist, warum bei ihnen der Selbstreinigungsprozess der Schleimhautoberfläche versagte, so dass es zu einem ungewöhnlich lange Zeit anhaltenden Haften der Bazillen in der Schleimhaut kommen konnte.

Die zurzeit verbreitetste Auffassung zur Erklärung dieses ungewöhnlichen Verhaltens pathogener Keime in der Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle läuft, wenn ich richtig unterrichtet bin, darauf hinaus, dass man die L a k u n e n der Tonsillen, aus denen man — wie dies auch aus meinen Untersuchungen hervorgeht — häufig die Keime noch auffallend lange züchten kann, als besondere Schlupfwinkel anspricht, in denen d i e v o n d e r O b e r f l ä c h e



der Tonsille her eingedrungenen Keime sich lange Zeit hindurch lebensfähig erhalten können. Das Bedenken, das dieser Ansicht entgegensteht, nämlich, dass es nicht leicht zu verstehen ist, wie diese, fast durchgehends keiner Eigenbewegung fähigen Keime (Streptokokken, Diphtheriebazillen, Meningokokken etc.) in die Tiefe der Lakunen gelangen, wird vielfach dadurch zu beseitigen versucht, dass man die die Schleimhaut durchwandernden Leukozyten für den Transport der Keime in diese versteckten Kanäle verantwortlich macht. Freilich überzeugende experimentelle Belege für die Richtigkeit dieser Auffassung sind m. W. bisher nicht erbracht. Es steht vielmehr fest, dass bei lockerer, dem natürlichen Geschehen entsprechender Aufstäubung feinster Partikelchen keine Anhäufung derselben, sei es mit, sei es ohne Leukozytentransport, innerhalb der Lakunen stattfindet. Die Experimente, welche das Gegenteil beweisen sollten, können deswegen nicht als überzeugend anerkannt werden, weil sie auf mehr oder minder gewaltsamer, den natürlichen Vorgängen nicht entsprechender Einpressung der Partikelchen in die Lakunen beruhen. Auch die Erwägung, dass ein derartiger Vorgang den sonst in der Natur so deutlich uns entgegentretendem Zweckmässigkeitsprinzip aufs schroffste widersprechen würde, darf m. E. hier nicht ganz ausser acht gelassen werden. Es ist durchaus kein Zweckmässigkeitsgrund dafür einzusehen, dass der Organismus ein Heer von Leukozyten aus den tieferen Schleimhautschichten durch die Epithellagen hindurch ausschickt, damit sie schwer beladen mit pathogenen Keimen wieder zu ihrem Ausgangspunkt zurückkehren. Die Richtigkeit dieser Lehre ist aber m. E. durch einige neuere Experimente, die uns eine bisher nicht genügend beachtete Funktionskomponente der Tonsillen zeigen, geradezu erschüttert worden.

Wir wissen aus anatomischen Untersuchungen, dass die Tonsillen ganz analog den Lymphdrüsen einen Sammelpunkt bilden für ein relativ weit verzweigtes Lymphnetz, das sich über die Schleimhaut des Nasopharynx, die tieferen Teile der Nase und der anliegenden Partien erstreckt. Es kann daher auch im Hinblick darauf, dass auch der anatomische Aufbau der Tonsillen dem der Lymphdrüsen annähernd gleichkommt, keinem Zweifel unterliegen, dass sie wie diese dazu befähigt sind, in dieses Lymphnetz eingedrungene schädigende Substanzen und Partikelchen mit Hilfe eines Filtrationsvorganges aufzuhalten und unschädlich zu machen. Zu diesem bekannten, im Gewebe selbst sich abspielenden Vorgang der Lymphdrüsenfunktion gesellt sich aber weiterhin noch eine zweite Komponente, zu der die Tonsille ausschliesslich auf Grund



ihrer exzeptionellen Lage unmittelbar unter bzw. in der Schleimhaut selbst befähigt ist, und durch die sich ihre Funktion nicht unwesentlich von der tiefer gelegener Lymphdrüsen unterscheidet. Diese Seite der Tonsillenfunktion ergibt sich aus einigen Versuchen, die kürzlich von Henke (Königsberg) im Archiv für Laryngologie veröffentlicht wurden, und die gleichzeitig und unabhängig hiervon in der Jenaer Klinik von Herrn Dr. Sonnenkalb ausgeführt wurden[1]). Sie zeigen uns, dass feinste Partikelchen (z. B. chinesische Tusche), die an irgend einer Stelle des in die Tonsille abführenden Lymphnetzes (z. B. weicher Gaumen, hinteres unteres Muschelende) in die Schleimhaut injiziert wurden und auf diesem Wege in dieses Lymphnetz eindrangen, selbstverständlich wie bei den analogen Versuchen innerhalb anderer Lymphgebiete, zunächst mit dem Lymphstrom in das Tonsillargewebe verschleppt und hier angehäuft werden; dann aber weiterhin zum grossen Teil wenigstens mit Hilfe des Leukozytentransportes durch die Epithelschicht hindurch wieder an die Oberfläche der Schleimhaut befördert und auf diesem Wege wieder ausgeworfen werden können.

Die Lakunen der Tonsillen dienen hierbei offenbar als natürliche Transportwege. Die physiologische Bedeutung der Leukozytendurchwanderung beruht daher nicht etwa auf einem Import an der Oberfläche aufgenommener Substanzen in die tieferen Gewebsschichten, sondern umgekehrt auf einem Export in der Tonsille aus dem Lymphnetz aufgefangener schädlicher Bestandteile durch die Schleimhaut hindurch nach aussen. Dieser Vorgang entspricht durchaus dem Zweckmässigkeitsprinzip. Er wird wohl durch eine von innen nach aussen durchtretende Lymphströmung gefördert und unterstützt. Dass dieser Reinigungsprozess wesentlich längere Zeit in Anspruch nehmen muss als die Selbstreinigungsvorgänge an der Schleimhautoberfläche, ist ohne weiteres verständlich. Es kann uns daher nicht wundern, wenn wir in der Tiefe der Lakunen und im Tonsillargewebe selbst noch nach Wochen korpuskuläre Elemente auffinden können, die noch nicht völlig eliminiert sind.

Wenn wir diesen Verschleppungsweg ins Auge fassen und andererseits die Tatsache berücksichtigen, dass sich so auffallend häufig akut-entzündliche Veränderungen in der Schleimhaut des zur Tonsille gehörigen Lymphnetzes fanden, so ergibt sich m. E. eine Erklärungsmöglichkeit für die Entwickelung des Bazillenträgertums,

---

[1]) **Von einer Veröffentlichung wurde Abstand genommen, da sich die Ergebnisse im wesentlichen mit den Henkeschen deckten.**



die durchaus mit sämtlichen erörterten Tatsachen und Anschauungen harmoniert. Dass akut-entzündliche Vorgänge in der Schleimhaut den Durchtritt infektiöser Keime in die oberflächlich gelegenen Lymphbahnen, den die normale nicht entzündete Schleimhaut in der Regel auf Grund des sich an ihrer Oberfläche abspielenden Selbstreinigungsprozesses zu verhüten imstande ist, herbeiführen können, bedarf keiner weiteren Erörterung. Ich bin daher zu der Überzeugung gekommen, dass zweifellos zwischen diesen akut-entzündlichen Vorgängen und den mehr oder weniger hartnäckigen Diphtheriebazillenbefunden in den Lakunen der Tonsillen ein direkter Zusammenhang in dem eben auseinandergesetzten Sinne besteht. Ich glaube sogar, dass das Vorhergehen irgendwelcher entzündlicher Veränderungen an der Schleimhaut des zur Tonsille gehörigen Lymphbereiches geradezu eine unerlässliche Vorbedingung für die Entwickelung des Bazillenträgertums ist, soweit nicht die oben erwähnten chronischen pathologischen Veränderungen vorliegen. Wäre dies nicht der Fall, so müsste m. E. die Zahl der Diphtheriebazillenträger eine ungleich grössere sein als es tatsächlich der Fall war. Es wäre sonst schwer zu erklären, warum unter einer relativen grossen Gruppe von Soldaten, die durchaus denselben Einatmungs-, Übertragungs- und hygienischen Bedingungen ausgesetzt waren, sich immer nur ein relativ kleiner Prozentsatz als wirkliche Bazillenträger entpuppte.

Als Prädilektionsstelle für diese akut-entzündlichen Prozesse spielt, wie oben bereits hervorgehoben wurde, der Nasopharynx, speziell das Rachendach eine grosse Rolle. Während er bei dem auf chronischen Prozessen beruhenden, bzw. durch solche ungewöhnlich lange unterhaltenem Bazillenträgertum hinter Nase und Tonsille zurücktrat, übertrifft er als Eintrittspforte bei der Entwickelung des Bazillenträgertums infolge akut-entzündlicher Prozesse diese beiden anderen Regionen — Nase und Tonsille — an Bedeutung. Zuweilen dringen indessen zweifellos die Bazillen auch in der Nase im Verlauf akuter Entzündungsprozesse in das Lymphnetz ein. Ich möchte an dieser Stelle besonders auf die Rubrik 3 der Tabelle I hinweisen. Sie zeigt uns eine Kombination des Bazillenbefundes, die auf Grund der einfachen Absetzungstheorie mit Fortleitung der Keime entlang der Oberfläche deswegen schwer verständlich wäre, weil der zwischen Nase und Tonsille gelegene Bereich des Nasopharynx sich bazillenfrei erwies, während sie mit der Annahme einer Lymphbahnverschleppung der Bazillen von der Schleimhaut der Nase aus in das Tonsillargewebe keineswegs in Widerspruch steht.



Ob es sich bei den akut-entzündlichen Vorgängen regelmässig um diphtherische handeln muss, möchte ich dahingestellt sein lassen. Es wäre natürlich auch denkbar, dass ein nichtspezifischer Entzündungsprozess, wenn gleichzeitig wenig oder nicht virulente Diphtheriebazillen an der Schleimhautoberfläche abgesetzt werden, den Eintritt dieser in die Lymphbahnen ermöglichen könnte. Immerhin erscheint es mir für die Mehrzahl der Fälle zum mindestens doch recht wahrscheinlich, dass latente diphtherische Prozesse in Nase oder Nasenrachenraum die Veranlassung zum Eintritt der Bazillen in das Lymphnetz abgeben. Die Fälle, in denen diphtherische Beläge nicht mehr erkennbar waren, können sehr wohl etwas späteren Stadien angehören, in denen die Beläge bereits abgestossen waren, aber die hiernach zurückbleibende zirkumskripte Rötung und Auflockerung der Schleimhaut noch hervortrat. Auch das Fehlen klinischer Erscheinungen spricht nicht gegen diese Annahme. Wir sehen ja gar nicht so selten so gut wie völlig afebril verlaufende Diphtherien. Da ferner bei einer Lokalisation des Prozesses z. B. am Rachendach, wie wir aus der Beobachtung entzündlicher Prozesse anderer Natur wissen, die subjektiven Beschwerden sehr gering sein können, weil der entzündete Bezirk nicht wie bei der Lokalisation auf den Tonsillen vom Schluckakt berührt wird, so kann auch der Mangel subjektiver Beschwerden nicht als Gegengrund gegen diese Annahme aufgeführt werden. Wenn schliesslich nicht bei sämtlichen Bazillenträgern entzündliche Prozesse mehr nachgewiesen werden konnten, so lässt sich das ebenso wie die Tatsache, dass ein gewisser Prozentsatz von ihnen nur noch elektive Lokalisation in den Tonsillen zeigte, zweifellos damit erklären, dass diese Fälle sich bereits in einem so späten Stadium des Prozesses befanden, dass die als Eintrittspforte dienenden akut-entzündlichen Prozesse bereits abgeklungen waren.

Dass die Fälle mit chronischer pathologischer Veränderung der oben beschriebenen Art die Bazillen länger im Tonsillargewebe behalten als solche mit durchaus regulär funktionierenden Tonsillen, erscheint durchaus verständlich. Desgleichen erklärt sich aus dem geschilderten Entwickelungsgang die gar nicht so selten uns entgegentretende Erscheinung, dass nach einem gewissen bazillenfreien Intervall wieder von neuem Bazillen auftreten. Diese Eliminierung der Bazillen aus den Tonsillen braucht eben nicht immer kontinuierlich zu erfolgen, sondern kann eventuell namentlich späterhin in einzelnen Schüben vor sich gehen.

Wenn ich den Fällen mit bestimmten chronischen Veränderungen aus den oben erwähnten Gründen eine Sonderstellung ein-



räumte, so möchte ich damit keineswegs in Abrede stellen, dass nicht auch bei ihnen häufig dieselben Entwickelungsvorgänge, wie ich sie eben für das Bazillenträgertum mit akut-entzündlichen Veränderungen geschildert habe, vielfach neben der bereits erwähnten Möglichkeit mit hereinspielen. Für sämtliche Fälle mit chronischen Tonsillenveränderungen scheint mir das ganz besonders zuzutreffen.

Ich komme also bezüglich der Entwickelung des Bazillenträgertums zu dem Resultat, dass für Fälle mit gewissen chronischen Veränderungen die zur Anhäufung von abgestorbenem organischem Material führen, die Möglichkeit einer einfachen Absetzung der Bazillen an der Oberfläche und Fortentwickelung auf dieser zuzugeben ist, dass das Bazillenträgertum der übrigen, solche Veränderungen nicht aufweisenden Fälle in der Regel bedingt ist durch vorhergegangene akute — wohl meist latente spezifische — Entzündungsprozesse der Schleimhäute im Bereich des in die Tonsille abführenden Lymphnetzes und beruht auf einem Eindringen der Bazillen in die oberflächlichen Lymphbahnen, mit Anhäufung im Tonsillargewebe und reaktiver Auswerfung durch die Schleimhaut an die Oberfläche.

Ich habe diese Studien noch an einer grösseren Zahl von Diphtheriebazillenträgern fortgesetzt. Da ich aber nur die Ergebnisse der ersten Untersuchungsserie bestätigen konnte, verlohnt es sich nicht, auf diese Fälle weiter einzugehen.

Für die Therapie ergeben sich folgende Gesichtspunkte:

Überall da, wo eine elektive Lokalisation in der Nase infolge chronisch entzündlicher Prozesse vorliegt, werden wir selbstverständlich durch eine entsprechende Behandlung der Nasenschleimhäute versuchen müssen, das Erlöschen des Bakteriengehaltes im produzierten Sekret zu beschleunigen. Hier kommen also in erster Linie zur Behandlung häufige und gründliche Nasenspülungen und Applikation bakterizider und adstringierender Lösungen je nach dem Verhalten der Schleimhaut mit Nasenspray-Apparat oder in Form von Pinselungen in Betracht (Jod-Jodkali-, Protargol-, Zinklösungen oder dgl.). Bei den Tonsillenträgern werden wir natürlich ebenfalls durch entsprechende Gurgelwässer die an die Oberfläche tretenden Bakterien unschädlich zu machen versuchen. Wo stärkere anatomische Veränderungen der Tonsille mit Anhäufung käsiger Pfröpfe vorliegen, sind diese regelmässig mit Hartmannschem Quetscher oder einem ähnlichen Instrument auszudrücken.

Wir müssen uns aber gerade bei allen diesen therapeutischen Bestrebungen immer dessen bewusst bleiben, dass wir vielfach die



Bazillendepots in der Tiefe hiermit nicht treffen werden; denn in der Nase werden immer einzelne versteckte Nischen oder Zellen unseren therapeutischen Einwirkungsversuchen entgehen, und ähnlich wird es sich in der Tonsille verhalten, zumal wir hier ja tief im Gewebe selbst gelegene Bazillenherde annehmen müssen. Es ist daher, falls wir während einer derartigen Behandlung, namentlich bei Abstrichen relativ kurz nach Applikation der Medikamente, negativen Bazillenbefund erheben, das Bazillenträgertum noch nicht als sicher erloschen anzusehen, denn wir müssen immer damit rechnen, dass in Kürze wieder von neuem Bazillen aus der Tiefe hervortreten. Davon haben wir uns wiederholt bei unseren Fällen überzeugen müssen. Es empfiehlt sich daher, erst nach wiederholten negativen Befunden, und erst nachdem zuvor die medikamentöse lokale Behandlung einige Zeit ausgesetzt war, Bazillenfreiheit anzunehmen. In einigen besonders hartnäckigen Fällen haben wir auch versucht von innen heraus die Lebensfähigkeit der Bazillen zu beeinflussen, und zwar durch Diphtherieseruminjektion. Wir haben dies sowohl subkutan bzw. intramuskulär als auch in zwei Fällen submukös in die Schleimhaut der unteren Muschel injiziert. Der anfangs zuweilen deutliche Erfolg erwies sich später leider nur als ein vorübergehender. Eine häufigere Wiederholung war wegen der Gefahr anaphylaktischer Reaktion nicht möglich. Man könnte statt dessen noch Versuche mit Injektion von Jodoformglyzerin, Kollargollösungen oder ähnlichen zur Injektion verwendeten antiseptischen Substanzen vornehmen, ja eventuell selbst daran denken, intravenöse Kollargolinjektionen heranzuziehen. Da die Bekämpfung der Bazillen durch äussere Applikationen von vornherein wenig Aussicht auf durchgreifende Erfolge ergibt, liegt es nahe, einer theoretisch aussichtsvoller erscheinenden Bekämpfung von innen her auf dem Lymph- oder Blutwege sich zuzuwenden. Diese ist aber wieder nur durch relativ eingreifende Methoden zu erreichen und daher praktisch wesentlich schwerer durchführbar. Den wichtigsten therapeutischen Faktor werden wohl immer die natürlichen Abwehrstoffe bilden, und die ärztlichen Massnahmen werden nur unterstützend mitwirken. Es fragt sich daher sehr, ob und inwieweit wir diesen Bazillenträgern gegenüber, die selbst in keiner Weise durch ihren Zustand gefährdet oder belästigt werden, zu eingreifenderen Massnahmen berechtigt sind. Aus diesem Grunde habe ich mich auch nicht zur Exstirpation der Gaumenmandeln entschliessen können. Ich wäre dabei auch auf entschiedenen Widerstand gestossen. Es lässt sich auch kaum in Abrede stellen, dass trotz der voraussichtlich geringen Virulenz der Bakterien infolge



der durch die Operation gesetzten ungewöhnlich guten Entwickelungsbedingungen ein neues Aufflackern derselben und damit das Auftreten einer spezifischen Infektion der Wundflächen eintreten könnte.

Es ist daher alles in allem bei der Behandlung der Diphtheriebazillenträger in erster Linie Geduld erforderlich und es ist um so berechtigter, diese zu empfehlen, als glücklicherweise die Erfahrung lehrt, dass die Dauer des Diphtheriebazillenträgertums meist im Vergleich zum Typhusbazillenträgertum eine relativ beschränkte ist.

Über die Virulenz der bei unseren Bazillenträgern gefundenen Bazillen können wir nichts aussagen. Wir konnten nur einen einzigen Versuch machen, in dem sich der aus der Tonsille bei negativem klinischem Befund gezüchtete Bazillenstamm für Meerschweinchen als nicht virulent erwies.

Ob im Hinblick hierauf eine strenge Isolierung der Bazillenträger, speziell zur Kriegszeit, unbedingt notwendig erscheint oder nicht, darüber möchte ich mir kein Urteil anmassen. Dies müssen in erster Linie Bakteriologen und innere Kliniker entscheiden. Es scheint mir aber, dass auch hier eine vielleicht etwas übertriebene Vorsicht zweifellos einer zu grossen Gleichgültigkeit vorzuziehen ist.

Aus der I. medizinischen Klinik in Stockholm.
(Prof. Dr. J. Holmgren.)

Eitrige Peripachymeningitis und Myelitis, von aussen fortgeleitet, ohne Beteiligung der Leptomeningen, und mit hohem Gehalt der Zerebrospinalflüssigkeit an Eiweiss.

Von
Gustaf Brun.

Mit 2 Abbildungen im Text.

Im Frühjahr 1914 hatte ich Gelegenheit, in der hiesigen I. medizinischen Klinik einen Fall zu beobachten, den ich, wenn er auch nur einen Beitrag zur Kasuistik einer an sich nicht eigentümlichen Krankheit darstellt, des ungewöhnlichen Ausgangspunktes des Leidens und eines Befundes in der Zerebrospinalflüssigkeit wegen, einer Erwähnung verdient halte.

Meinem Chef, Prof. Dr. J. Holmgren, und dem Vorstand der II. chirurgischen Klinik, Prof. Dr. J. Åkermann, die mir das Journalmaterial gütigst überliefert haben, bitte ich, hier meinen Dank aussprechen zu dürfen.

Der Fall ist folgender:

J. G. R., 32 Jahre alt, Maurer (Journale 222, I, 1914). Vorher immer gesund, verheiratet, hat 3 gesunde Kinder. Kein Abusus. Venerische Infektion wird verneint.

Am 4. III. 1914 merkte er Schmerzen zwischen den Schulterblättern. Während des nächsten Tages wiederholte Schüttelfröste. Die Schmerzen zwischen den Schulterblättern dauerten an und es entwickelte sich daselbst eine sehr schmerzhafte Auftreibung. Kein Trauma in der obengenannten Gegend.



Am 7. III. 1914 stellte sich Patient in der hiesigen chirurgischen Poliklinik ein. Diagnose: Carbunculus regionis interscapularis. Der Karbunkel wurde inzidiert, viel Eiter entleert und die Wunde mit Jodoformgaze tamponiert. Seitdem stellte sich Patient jeden Tag in der Poliklinik ein.

Am 19. III. war das Allgemeinbefinden schlecht. Während der letzten 24 Stunden wiederholte Schüttelfröste. Patient wurde in die hiesige chirurgische Klinik aufgenommen.

Lokalstatus: Zwischen den Schulterblättern eine diffuse Auftreibung, zirka 1,5 dm lang und 1 dm breit, stark gerötet und mit deutlicher Fluktuation. In der Mitte derselben sieht man die alte Inzisionswunde mit reichlicher eitriger Sekretion. Um diese Wunde herum zahlreiche kleinere Furunkel.

Herz ohne Veränderungen.

Harn: Heller und Allén negativ.

An demselben Tage nachmittags Operation: Tiefe Kreuzinzision, wobei viel Eiter entleert und die Wunde mit Jodoformgaze tamponiert wurde. Während den nächst folgenden Tagen besserte sich das Allgemeinbefinden und die Lokalsymptome gingen zurück.

5. IV.: Patient hat seit einigen Tagen Schwierigkeit beim Urinieren und muss katheterisiert werden. Harn: Heller und Allén negativ. Heute vormittags, während Patient im Krankensaal umherging, fühlte er Schwäche in den Beinen und ging zu Bett. Nachmittags waren beide Beine vollständig gelähmt und Sensibilität und Reflexe in denselben aufgehoben. Das Allgemeinbefinden war den ganzen Tag hindurch gut und Patient hatte weder Schmerzen noch Zuckungen in den gelähmten Gliedern. — Die Inzisionswunde am Rücken war beinahe vollkommen geheilt und ohne Sekretion.

Während des Aufenthaltes in der chirurgischen Klinik wechselten die Abendtemperaturen zwischen 38 und 39° Celsius. Diese Temperaturerhöhungen brachte man mit einigen durch Röntgenuntersuchung ermittelten Veränderungen an der linken Lunge, die für tuberkulös gehalten wurden, in Zusammenhang.

Am 5. IV. abends wurde Patient der I. medizinischen Klinik überwiesen.

Status 5. IV.: Grosser kräftig gebauter Mann Leicht umnebelt; er weiss doch wo er ist. Keine Zyanose. Die objektive Dyspnoe ist stark hervortretend. Patient klagt über schwere Schmerzen im Rücken und besonders über einen brennenden Gürtel rings um den Bauch herum.

Am Rücken zwischen den Schulterblättern sieht man die alte Operationswunde, beinahe geheilt und ohne Sekretion. Rings um die-



selbe herum ist die Haut ödematös. Übrigens keine Ödeme. Keine Hautblutungen. Keine Nackensteifheit, kein Schüttelfrost, kein Auswurf, kein Husten. Temp. 37,2.

Cor: Keine Vergrösserung. Reine nicht akzentuierte Töne. Die Herzaktion ist vollkommen rhythmisch.

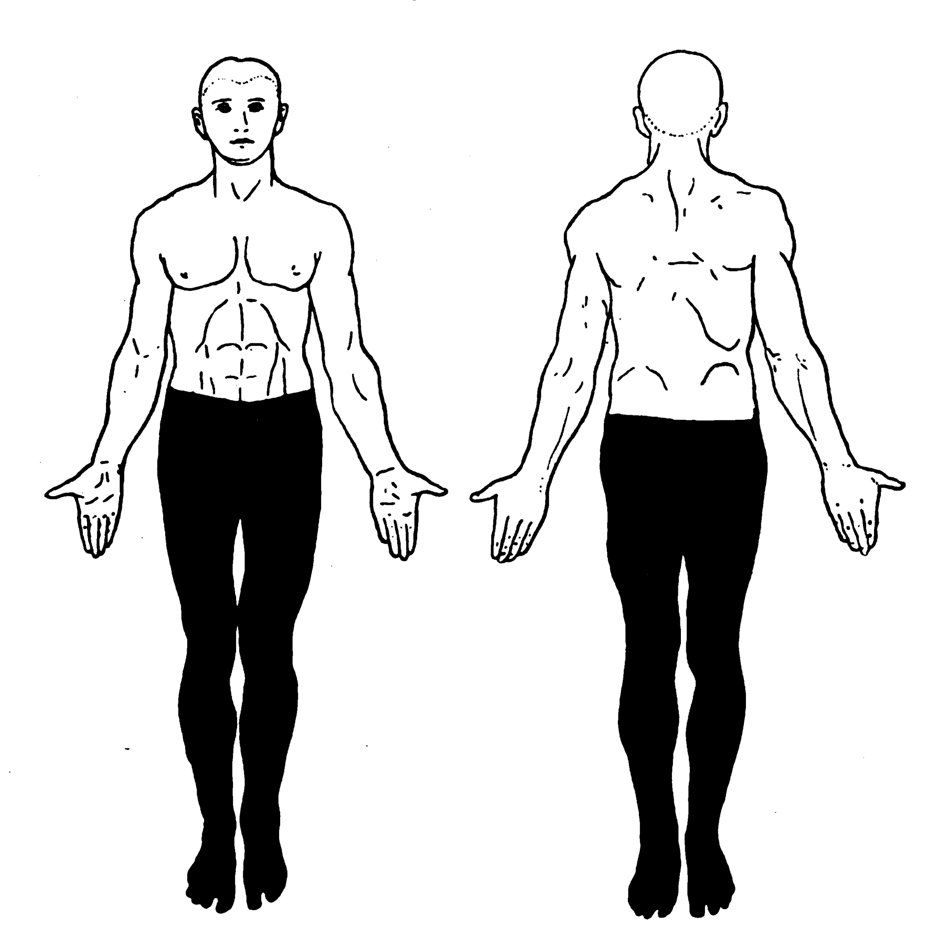


Fig. 1 (6. IV. 1914).

Die geschwärzten Partien entsprechen dem Umfang der vollkommen aufgehobenen Sensibilität.

Von Prof. J. Holmgren wurde am Krankenbette diktiert: „Vollkommene schlaffe Lähmung der Muskulatur beider Beine. Der linke Arm auffallend paretisch. Die Opposition des Daumens gegen die übrigen Finger vollzieht sich mit Schwierigkeit.

Bauch aufgetrieben, tympanitisch; die Bauchmuskulatur offenbar paretisch, spannt sich nicht beim Heben des Kopfes.

Die linke Brusthälfte ist beim Atmen beinahe unbeweglich, während der rechte obere Quadrant sich hebt. Die linke Diaphragmahälfte scheint dagegen kräftiger zu arbeiten als die rechte.

Über der ganzen linken Lunge ist das Atemgeräusch im Verhältnis zu dem über der rechten Lunge abgeschwächt. In sitzender Stellung ist der Perkussionsschall über der Rückenseite der linken Lunge von der Mitte bis zur Basis gedämpft. In liegender Stellung tritt Dämpfung erst zwischen vorderer und mittlerer Axillarlinie auf.

Die rechte Lunge zeigt normale Befunde.

Leber: Nicht vergrössert.

Milz: Die Dämpfung reicht bis an die vordere Axillarlinie.

Sensibilität: Siehe Fig. 1.

Reflexe: Bauch-, Kremaster-, Patellar- und Fusssohlenreflexe sind ausgelöscht.

Harn und Kot gehen in das Bett, ohne dass Patient davon eine Empfindung hat.

Harn: Heller und Allén negativ. Diazoreaktion negativ.

Probepunktion der linken Pleura und Entleerung von 760 ccm stark blutig-seröser Flüssigkeit, die zahlreiche polynukleäre Zellen und rote Blutkörperchen enthält. Albumingehalt nach Esbach 4%. Züchtung auf Aszitesbouillon: Keimfrei.

7. IV.: Lähmungen und Sensibilitätsstörungen wie vorher. Deutliche Nackensteifheit. Morgentemperatur 36,7.

Von Prof. J. Holmgren wurde am Krankenbette diktiert: „Patient ist leicht umnebelt, und im Verhältnis zu gestern besteht Euphorie. Dyspnoe sehr hervortretend. Das Zwerchfell arbeitet intensiv. Die Herzaktion ist im Verhältnis zur Temperatur auffallend beschleunigt (zirka 140 pro Minute). Der Bauch wie gestern stark aufgetrieben, tympanitisch.

Die Lumbalregion ist ödematös. Bei Palpation der Proc. spinosi beobachtet man nichts sicher Abnormes.“

Lumbalpunktion: Der Druck betrug in Seitenlage 10 cm H_2O. Nach Entnahme von 10 ccm Lumbalflüssigkeit sank er auf 6 cm. Die Lumbalflüssigkeit war kristallklar, von zitronengelber Farbe und enthielt 4 lymphozyten-ähnliche Zellen pro Kubikmillimeter. Nonne-Apelt stark positiv; beim Umschütteln der Lumbalflüssigkeit mit der gleichen Menge in Hitze gesättigter Ammoniumsulfatlösung entstand eine dicke weisse flockige Fällung. Guajakprobe positiv. Züchtung auf Aszitesagar und Aszitesbouillon: keimfrei.

Abendtemperatur 37,8.

Röntgengutachten (Dr. Forssell): Keine Knickung der Wirbelsäule. Keine Kompression der Wirbelkörper an der Grenze, weder



zwischen Hals- und Brustwirbelsäule noch zwischen Brust- und Lendenwirbelsäule. Auch keine sonstigen Knochenveränderungen sichtbar.

9. IV.: Morgentemperatur 37,1. Patient hat keine Schmerzen, klagt aber über Atemnot. Motilität seit der letzten Untersuchung unverändert.

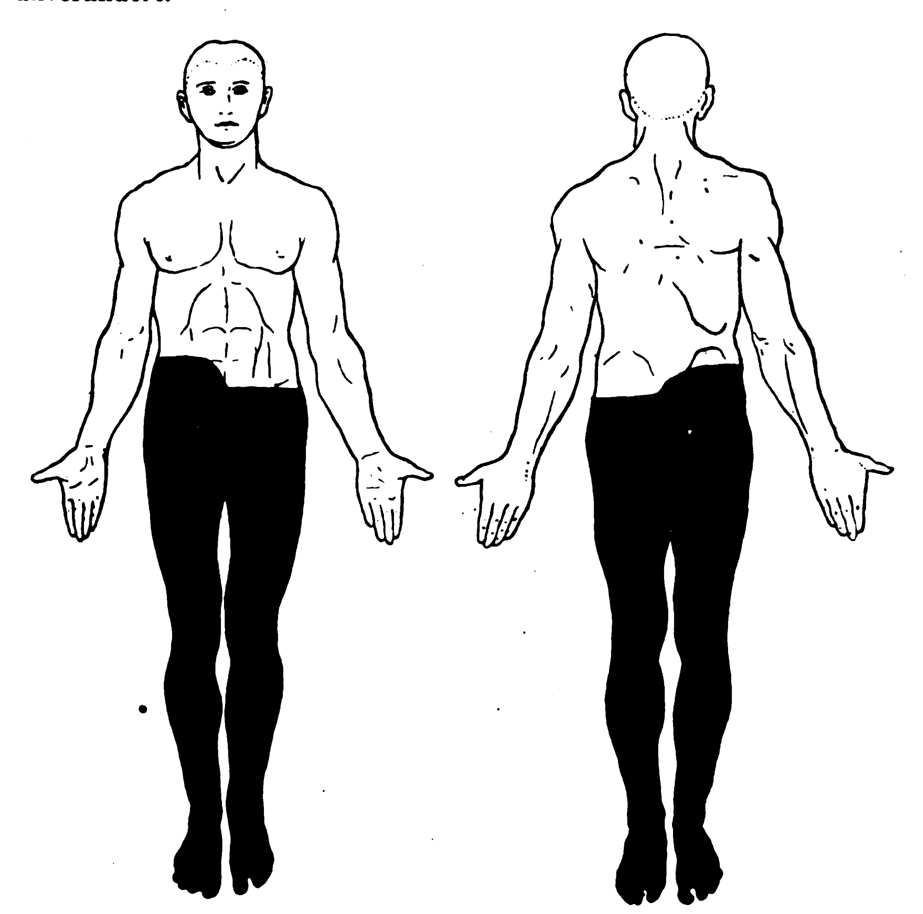


Fig. 2 (9. IV. 1914.

Die geschwärzten Partien entsprechen dem Umfang der vollkommen aufgehobenen Sensibilität.

Die Haut unmittelbar oberhalb der Grenze der Sensibilitätsstörungen ist hyperalgetisch im Verhältnis zu der der höher gelegenen Partien.

Sensibilität (von Prof. J. Holmgren untersucht): Siehe Fig. 2.
Harn und Fäzes gehen fortwährend in das Bett.
Blut: Züchtung auf Aszitesagar: Streptokokken in Reinkultur.
Abendtemperatur 38,9.

11. IV.: Morgentemperatur 36,8. Während der zwei letzten Tage hat sich der Allgemeinzustand verschlechtert und Patient ist heute

sehr mitgenommen. Die objektive Dyspnoe ist stark hervortretend, doch scheint Patient nicht in entsprechender Weise davon belästigt zu sein, wahrscheinlich der zunehmenden Umnebelung wegen. Motilität und Sensibilität wie vorher. Die Nackensteifheit ist sehr ausgeprägt. Gestern und heute mehrere breiige Stühle, ohne dass Patient davon etwas gemerkt hat.

Über der Rückenseite der linken Lunge, von Spina bis zur Basis, ist der Perkussionsschall stark gedämpft und das Atemgeräusch aufgehoben.

Punktion der linken Pleura und Entleerung von 800 ccm dicken gelbbraunen überaus widerlich riechenden Eiters. Züchtung auf Agar: Streptokokken.

Lumbalpunktion: Druck in Seitenlage 10 cm H_2O. 12 ccm wurden entleert. Lumbalflüssigkeit von tiefgelber Farbe, kristallklar; keine Vermehrung der Zellelemente. Albumin nach Esbach 4‰. Guajakprobe positiv. Züchtung auf Aszitesagar: keimfrei. Wassermannsche Reaktion (0,2, 0,4 und 1 ccm) negativ.

Harn: Enthält Spuren von Eiweiss. Im Sediment Leukozyten in reichlicher Menge; keine Zylinder. Diazoreaktion negativ.

Um 3 Uhr nachmittags trat eine plötzliche Verschlimmerung ein; Patient wurde zyanotisch im Gesicht und klagte über grosse Atemnot. Puls 160, weich. Herzstimulantia wurden dargereicht, aber innerhalb einiger Minuten trat Bewusstlosigkeit ein und Patient war nach drei Viertelstunden tot.

Die Sektion am 14. IV. ergab: Hypertrophia et dilatatio cordis, empyema pleurae sin. cum compressione pulmon., tuberculosis chron. indurativa apicis pulmon. sin., mediastinitis purulenta posterior, abscessus oesophagi, splenitis acuta, nephritis acuta purulenta, peripachymeningitis spinalis purulenta, oedema medullae spinalis et cerebri, phlegmone dorsi.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Die Weichteile der linken Thoraxhälfte sind etwas geschwollen. Am Rücken, links, zwischen den Schulterblättern eine grosse kreuzförmige, beinahe geheilte Wundfläche. Die Muskulatur und das Bindegewebe der ganzen linken Rückenseite und der linken Thoraxhälfte, vorwärts bis zur Mamillarlinie, sind von kommunizierenden Eiterhöhlen durchsetzt. Diese sind von miliarer bis Bohnengrösse und finden sich sowohl in den äussersten Schichten wie in den Interkostalmuskeln und bis zu den Foramina intervertebralia und den Ligamenten der Wirbelsäule. Auch an der rechten Seite des Rückens, der Mittellinie am nächsten, gibt es ein handtellergrosses Gebiet mit denselben Veränderungen. Hie und da



in den Brustwirbeln sieht man eingeschmolzene Bezirke mit dickem grauen Eiter. Eitrige Periostitis in grosser Ausdehnung.

Nervensystem: Kalotte ohne Bemerkung. Die Dura ist etwas gespannt. Die Hirnhäute sind ödematös. Zwischen der Dura spinalis und der Wand des Wirbelkanals, der ganzen Thoraxregion entsprechend, und vorzugsweise an der Rückenseite, gibt es grosse Mengen grauen schleimig-dicken Eiters. Die Dura ist deutlich infiltriert, ebenso die vorderen und besonders die hinteren Wurzeln, die trüb und ödematös durchtränkt sind. Die Innenfläche der Dura ist glatt. Im Subduralraume eine vollkommen helle graugelbe Flüssigkeit in etwas vermehrter Menge. Die Schnittfläche des Rückenmarks stark quellend, blass und feucht. Die Hinterstränge im oberen Teile des Rückenmarkes auffallend gelb; mikroskopisch keine Fettkörnchenzellen. Innerhalb der Lumbalanschwellung eine beinahe gänsefederdicke Partie, zentral gelegen, von sehr weicher Konsistenz und auf der Schnittfläche stark hervorquellend. Die Zeichnung im allgemeinen deutlich.

Respirationsorgane: In der linken Pleurahöhle 1300 ccm graurote, stark getrübte Flüssigkeit, welche die Lunge stark komprimiert, besonders in deren unteren Partien. In der linken Lungenspitze ein kirschgrosser, bindegewebiger Herd mit Kalkablagerung. In dessen Umgebung älteres Bindegewebe von grauer Farbe, das die Lobuli mehrmals schön abgrenzt. — Die rechte Pleurahöhle ist obliteriert; nach hinten und medial zwei pflaumen- resp. mandaringrosse extrapleural gelegene Abszesse, in die Pleurahöhle stark hineinbuchtend. Sie stehen durch die Intervertebrallöcher mit dorsalen und peripachymeningitischen Eiterherden in Zusammenhang. Katarrhalisch-eitrige Bronchitis in der rechten Lunge.

Zirkulationsorgane: Das Herz wiegt 400 g. Die Herzhöhlen sind dilatiert. Perikardium ohne Bemerkung. Der obere Teil der Aorta ist in einer zentimeterdicken Lage eitrig infiltrierten Mediastinalbindegewebes eingebettet.

Infektionsmilz: Wiegt 500 g.

Leber: Wiegt 2620 g.

Ventrikel, Darm und Pankreas ohne Bemerkung.

Im unteren Teile der Speiseröhre zwei erbsen- bis bohnengrosse submukös gelegene Abszesse.

Die Nieren wiegen zusammen 460 g. Die Schnittfläche stellenweise quellend. Auf verschiedenen Stellen innerhalb der quellenden Partien Blutungen und beginnende Abszedierung.

Die mikroskopische Untersuchung der den Lähmungen entsprechenden Rückenmarksquerschnitte gab der kadaverösen Veränderungen



wegen unbefriedigende Resultate. Doch beobachtete man, besonders um die Rückenmarksgefässe herum, Anhäufungen von kleinen Rundzellen. Solche waren auch im ganzen Rückenmarkquerschnitt, obgleich weniger zahlreich, zu sehen. Das Freisein der Leptomeningen von entzündlichen Veränderungen, was ja auch mit dem normalen Gehalt der Lumbalflüssigkeit an Zellelementen in Einklang steht, legt den Gedanken nahe, dass die Entzündung von den peripachymeningitischen Eiteransammlungen der Wurzelscheiden entlang in das Rückenmark gelangt ist.

Epikrise: Die Krankengeschichte ist kurz folgende:

Ein vorher gesunder Mann bekommt einen Karbunkel in der Interskapulargegend. Trotz Inzision desselben und fortgesetzter poliklinischer Behandlung verschlechtert sich der Zustand und Patient wird in eine chirurgische Klinik aufgenommen. Nach erneuter Operation bessert sich das Befinden und er geht sichtlich der Genesung entgegen. Abendliche Temperatursteigerungen, die mit einer als Lungentuberkulose gedeuteten Krankheit in Zusammenhang gebracht werden, sind das einzige Krankheitszeichen. Nachdem während einiger Tage eine gewisse Schwierigkeit beim Urinieren bestanden hat, entwickelt sich so im Laufe eines Tages völlige sensible und motorische Lähmung beider Beine und Patient wird der I. medizinischen Klinik überwiesen. Bei daselbst erneuter Untersuchung zeigt sich eine vollkommen schlaffe Lähmung der beiden unteren Extremitäten und der Bauchmuskulatur, Blasen- und Rektalstörungen und, den gelähmten Partien etwa entsprechend, völlige Aufhebung aller Sensibilitätsqualitäten; kurz Symptome, die auf eine Querschnittsläsion in den untersten Thorakalsegmenten hindeuten. Bei in den folgenden Tagen wiederholten Untersuchungen sind die Lähmungen und Sensibilitätsstörungen annähernd wie vorher; es entwickelt sich aber eine linksseitige seröse Pleuritis, Nackensteifheit und Druckempfindlichkeit längs der Wirbelsäule deuten auf eine Beteiligung der Meningen oder der Wirbelkörper hin. Die Röntgendurchleuchtung ergibt keine krankhaften Veränderungen der Wirbel, und bei wiederholten Lumbalpunktionen erhält man eine vollkommen klare, sehr eiweissreiche Zerebrospinalflüssigkeit, die aber keine vermehrte Zellenmenge enthält, was das Bestehen einer Leptomeningitis mit Sicherheit ausschliesst. Angesichts des in der Krankengeschichte erwähnten Gehalts der Zerebrospinalflüssigkeit an Blutfarbstoff und des plötzlichen Einsetzens der nervösen Symptome, dachte man zuerst an die Möglichkeit einer Hämatomyelie, wenn auch genügende Erklärung dazu (Lues, nachweisbare Arteriosklerose, Trauma) fehlte.



Das Allgemeinbefinden des Patienten verschlechtert sich rasch, er wird umnebelt, aus dem Blute werden Streptokokken gezüchtet, an Stelle der vorher serösen Pleuritis tritt ein linksseitiges Empyem mit Streptokokken im Exsudate auf, und nach 5tägiger Pflege in der medizinischen Klinik stirbt Patient unter septischen Symptomen.

In den letzten Tagen, als die septischen Symptome ausgeprägt waren und man eine Läsion der Wirbelsäule oder eine Leptomeningitis als Ursache der nervösen Symptome ausschliessen konnte, lag es am nächsten, dieselben als die Folgen einer septischen Lokalisation im Rückenmark zu erklären, um so mehr, als die gleichzeitige Parese der linken Armmuskulatur das Vorhandensein mehrerer Herde im nervösen Zentralorgan dartat, ein Verhalten, das sich mit der septischen Allgemeinerkrankung sehr leicht in Einklang bringen liess.

Die Sektion ergab eine beinahe geheilte Operationswunde am Rücken; die Weichteile der linken Rücken- und Thoraxhälfte waren aber von grösseren und kleineren eitererfüllten Höhlen durchsetzt, die durch die Intervertebrallöcher mit peripachymeningitischen Eiteransammlungen, dem ganzen Thorakalteil des Rückenmarks entsprechend, kommunizierten. Daneben bestand eine kleinfingerdicke Kommunikation zwischen den dorsalen Eiterherden und der linken Pleurahöhle. Die vorderen und die hinteren Wurzeln, in diesen peripachymeningitischen Eiterherden eingebettet, waren trüb und ödematös durchtränkt, die Innenseite der Dura war aber vollkommen glatt und von einer Leptomeningitis war weder bei der Sektion noch bei nachträglicher mikroskopischer Untersuchung etwas zu sehen. Das Rückenmark war in grosser Ausdehnung kadaverös verändert, man beobachtete aber bei der mikroskopischen Untersuchung Zeichen von Myelitis. Übrigens fanden sich eitrige Prozesse in mehreren der inneren Organe.

Was die Eigentümlichkeiten des Falles betrifft, sei zuerst das Verhalten bemerkt, dass das Verschleppen des eitrigen Prozesses in die tieferen Schichten des Rückens vom Primärherde zwischen den Schulterblättern aus, im Anfang vollkommen übersehen wurde. Nach einigen Tagen ist die Inzisionswunde ohne Sekretion und in rascher Heilung begriffen, das Allgemeinbefinden bessert sich, in der Tiefe aber kriecht der Eiter gegen den Wirbelkanal und die linke Pleurahöhle.

Betreffs der Lähmungen und Sensibilitätsstörungen geht aus dem oben Gesagten hervor, dass sowohl die Veränderungen in den vorderen und den hinteren Wurzeln, als auch die mikroskopisch erhobenen Rückenmarksveränderungen deren Ursache sind.

Was endlich die Zerebrospinalflüssigkeit anbelangt, so schliesst ja die fehlende Vermehrung der Zellelemente in derselben das Be-



stehen von Leptomeningitis mit Sicherheit aus. Wovon deren hoher Gehalt an Eiweiss (4 ‰) und der Blutfarbstoff in derselben stammen, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Ausser bei Meningitiden, beobachtet man ja bei Blutungen im Zentralnervensystem Blutfarbstoff und erhöhten Eiweissgehalt der übrigens reizungslosen Zerebrospinalflüssigkeit. Doch habe ich selbst bei derartigen Fällen niemals einen annähernd so hohen Eiweissgehalt der Zerebrospinalflüssigkeit beobachtet und auch in der Literatur Angaben über Eiweisswerte, die 2,5 ‰ überschreiten, nicht finden können. Eine Blutung im Zentralnervensystem kann ja in diesem Falle als Ursache nicht herangezogen werden. Am nächsten liegt vielleicht der Gedanke, dass sowohl Eiweiss als Blutfarbstoff durch Diffusion, oder etwas dergleichen, aus den nahe liegenden peripachymeningitischen Eiteransammlungen in die Zerebrospinalflüssigkeit übergetreten seien. Das ist aber nur eine Vermutung, und die Erkärung des eigentümlichen Befundes steht noch dahin.

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

Inhalt von Band I:

Heft 1: Einzelpreis Mk. 9.—.

Originale:

v. Behring, Orthokrasie, Dyskrasie, Idiosynkrasie, Eukrasie und Anaphylaxie.
Schlossmann, Die Verhütung der Übertragung akuter Infektionskrankheiten im Krankenhause. Mit 1 Tafel und 1 Abbildung im Text.
Schottmüller, Über Febris herpetica. Mit 2 farbigen, 1 schwarzen Tafel und 10 Stereoskopbildern.
Much, Über Fettantikörper und ihre Bedeutung (mit besonderer Berücksichtigung der Lepra). Mit 1 schwarzen Tafel.
Lüdke u. **Orudschiew,** Über die Dauer der passiven Immunität. Mit 4 Kurven im Text.

Ergebnisse:

Fromme, Die Ätiologie der puerperalen Infektion.
Arneth, Die neutrophilen Leukozyten und ihr Blutbild sowie dessen Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des Blutes.

Heft 2: Einzelpreis Mk. 8.—.

Originale:

Hegler, Mumpsartige Erkrankungen der Zungenspeicheldrüse (Sialoadenitis sublingualis acuta epidemica).
Hannes, Neue Feststellungen bei Framboesia tropica. Mit 2 farbigen Tafeln.
Abderhalden, Der Nachweis blutfremder Stoffe mittels des Dialysierverfahrens und der optischen Methode und die Verwendung dieser Methoden mit den ihnen zugrunde liegenden Anschauungen auf dem Gebiete der Pathologie.
Leschke, Beiträge zur serologischen Geschwulstdiagnostik.
Hässner, Über Regeneration von Nierenepithelien bei Diphtherie. Mit 2 schwarzen Tafeln.
Römer, Über Bakteriämie bei Aborten und ihre Bedeutung in klinischer und theoretischer Beziehung. Mit einer lith. Tafel.

Ergebnisse:

Lüdke, Über Misch- und Sekundärinfektionen.
Uffenheimer und **Awerbuch,** Die Anaphylaxie bei den akuten exanthematischen Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Peptonfrage.
Schilling, Entgegnung an Arneth auf seinen Aufsatz: Die neutrophilen Leukozyten und ihr Blutbild in Heft 1.
Arneth, Erwiderung auf vorstehende Entgegnung.

Heft 3: Einzelpreis Mk. 6.—.

Originale:

Lindemann, Zum Infektionsbild bei Abortus criminalis (Staphylococcus pyog. aur. haemol., albus, Streptococcus anhämolyticus und Bacillus aerogenes capsulatus) dessen Genese und Therapie. Mit 4 Figuren und 2 Kurven im Text, sowie 3 Figuren auf Tafel XX.
Lüdke und **Körber,** Untersuchungen über den Verlauf der Antikörperproduktion. Mit 11 Kurven im Text.

Ergebnisse:

Gebb, Die Serumtherapie des Ulcus corneae serpens. Übersichts-Referat. Mit 6 lithogr. Tafeln.
Bruck, Der Einfluss der Anaphylaxieforschung auf Dermatologie und Venerologie.
Fejes, Über Colisepsis.

Inhalt von Band II:

Heft 1: Einzelpreis Mk. 8.—.

Originale:

Deussen, Beitrag zur Epidemiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung, mit besonderer Berücksichtigung der rheinisch-westfälischen Epidemie 1909. Mit 9 Kurven im Text und 2 Plänen.
Schottmüller und **Barfurth,** Zur Ätiologie der eitrigen Adnexerkrankungen.
Römer und **Viereck,** Zur Behandlung und zum Wesen der Diphtherielähmung. Mit 13 Abbildungen im Text.
Gaupp, Erfahrungen mit Krausschen Typhusserum.
Sachs, Bemerkungen zu der Arbeit von Carl Römer „Über Bakteriämie bei Aborten und ihre Bedeutung in klinischer und theoretischer Beziehung".
Römer, Erwiderung auf vorstehende Bemerkungen.
Sachs, Bemerkungen zu vorstehender Erwiderung.
Römer, Schlusswort.

Ergebnisse:

Stadler, Die Rolle der Blutgefässe bei den akuten und chronischen Infektionskrankheiten Mit 12 Kurven im Text.
Sowade, Die Methoden zur Darstellung und Züchtung von Spirochäten.

Fortsetzung nächste Seite.



Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(Fortsetzung)

Band II ferner:

Heft 2: Einzelpreis Mk. 6.—.

Originale:

Levi, Über abortiven Scharlach in den ersten Lebensmonaten. Mit 9 Kurven im Text.
Aaser, Über Meningokokkenserum. Mit 3 Kurven im Text.
Detre, Theorie und Praxis der Vakzinationsbehandlung.
Orlovius, Über die Beeinflussung infektiöser Erkrankungen, speziell der des Wochenbettes, durch Salvarsan bezw. Neo-Salvarsan. Mit 8 Kurven im Text.

Ergebnisse:

Döllner, Die puerperale Infektion vom gerichtlich-medizinischen Standpunkt aus.
Herxheimer, Über die Lymphogranulomatose, besonders vom ätiologischen Standpunkt aus.
Porges, Die Serodiagnostik der Syphilis mittels der Präzipitationsmethoden.

Heft 3: Einzelpreis Mk. 6.—.

Originale:

Hesse, Beitrag zur Klinik der Cholera asiatica.
Bauereisen, Über die Bedeutung bakteriologischer Kontrolluntersuchungen vor, während und nach gynäkologischen Operationen.
Klimenko, Zur Frage über wiederholte Einspritzung des Heilserums beim Menschen.

Ergebnisse:

Deist, Bazillenträger bei Diphtherie.
von Szily, Grundlagen der Serodiagnostik und Chemotherapie der Syphilis.
Funck, Infektion und Diabetes.

Inhalt von Band III:

(Festschrift zum 25 jährigen Jubiläum des Eppendorfer Krankenhauses).

Heft 1/2: Einzelpreis Mk. 15.—.

Much-Adam, Über Beziehungen zwischen Eiweiss- und Lipoidantikörpern und über humorale und zelluläre Reaktionsweise.
Leschke, Überempfindlichkeit, Fieber und Stoffwechsel. Mit 4 Kurven im Text.
Starke, Plasmastudien I.
Hannes, Plasmastudien II.
Fraenkel, Dialysierverfahren und Wassermann-Reaktion.
Adam, Versuche zur Umstimmung eines Körpers als Mittel zur Behandlung von Bazillenträgern.
Mahlo, Eiweissendprodukte und Wassermann'sche Reaktion.
Gans, Über die Wirkung alkohol- und ätherlöslicher Pflanzenauszüge auf Bakterien.
Embden-Much, Untersuchungen über die Vorbedingungen der Wassermann'schen Reaktion.
Hara, Untersuchungen über das Wesen der Komplementbindungsreaktion des Serums von Tumorkranken.
Pagenstecher, Über Cataractoperation mit besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe der postoperativen infektiösen Entzündungen.
Harmsen, Akute Blutungen infolge von Scharlachnekrosen u. a. tödliche Blutung aus dem Ohr.
Voretzsch, Welche Rolle spielt die Schule bei der Entstehung von Scharlachepidemien etc.? Mit 2 lithographischen Tafeln.
Meinshausen, Die Abstossung der Dyphtherie-Membranen.
Brauer, Klinische Beobachtungen bei Typhus exanthematicus. Mit 4 farb. Tafeln und 5 schwarzen Tafeln.
Wilbrand, Ein Fall von reiner Strongyloides-stercoralis Infektion mit tödlichem Ausgang. Mit 3 Tafeln.
Geiger, Die Phenol-Serumbehandlung pyogener Prozesse in der Gynäkologie und ihre experimentelle Grundlage.
Schottmüller, Zur Bedeutung der bakt. Blutuntersuchung bei otogener Sepsis. Mit 2 Kurven im Text.
Schottmüller, Beitrag zur Pathologie und Diagnose der Pylephebitis. Mit 2 Kurven im Text.
Schottmüller-Barfurth, Die Baktericidie des Menschenblutes Streptokokken gegenüber als Gradmesser ihrer Virulenz.
Poensgen, Die Behandlung schwerer Scharlachfälle mit Salvarsan bezw. Neo-Salvarsan. Mit 3 Tafeln.
Barfurth, Über den Keimgehalt von Foeten bei Abort und Frühgeburt.
Theodor, Bakteriologische Blutuntersuchungen bei Curettagen. Mit 1 Kurve im Text.
Schottmüller, Staphylomykose der Luftwege und Lunge im Kindesalter. Mit 1 Tafel.
Bingold, Das klinische Bild der Puerperalinfektionen durch Bacillus phlegmones emphysematosae (E. Fraenkel). Mit 2 Tafeln.

Heft 3: Einzelpreis Mk. 6.—.

Originale:

Hamburger, Der Einfluss der Immunitätsforschung auf die Lehre von der Arteigenheit, der Verdauung und der Assimilation.
Klimenko, Blutungen bei Scharlach.
Strubell-Böhme, Die Partialantigene der Staphylokokken.

Ergebnisse:

Kleinschmidt, Die natürliche und künstliche Diphtherieantitoxinbildung beim Menschen.
Lunckenbein, Über Tumorextraktbehandlung und deren Ergebnisse.



Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

IV. Band, Heft 3. Ausgegeben am 26. Februar 1916. Einzelpreis Mk. 4.—.

KLINISCHE BEITRÄGE

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(mit Ausschluss der Tuberkulose).

Herausgegeben von

Professor Dr. L. Brauer

ärztlichem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Redaktion:

Für die Originale:

Professor Dr. H. Schottmüller (Klinischer und bakteriologischer Teil)

Professor Dr. H. Much (Immunitätswissenschaftlicher Teil)

beide am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Für die Ergebnisse:

Professor Dr. H. Lüdke

in Würzburg.

IV. Band, Heft 3.

WÜRZBURG

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler

1916

Erscheinen **zwanglos** in Heften; sobald etwa 30—35 Bogen (Originale und Ergebnisse zusammen) unter Berücksichtigung einer entsprechenden Anzahl Tafeln erreicht sind, wird ein Band abgeschlossen. Der Preis für den Band beträgt Mk. 20.—, Einzelhefte sind nur zu erhöhten Preisen käuflich. Manuskripte werden an das zuständige Redaktionsmitglied erbeten. Illustrationsmaterial wird in reproduktionsfähiger Ausführung gewünscht. Bei besonders umfangreichen Arbeiten behält sich der Verlag entsprechende Vereinbarungen vor. Die Herren Autoren erhalten auf Wunsch b[illegible] Sonderdrucke [illegible] geliefert. Der Verlag behält sich das ausschliessliche Recht der Vervielfältigung, Verbreitung und Übersetzung der in dieser Zeitschrift zum Erscheinen gelangenden Originalbeiträge innerhalb der [illegible] Schutzfrist [illegible]

Inhalt des vorliegenden 3. Heftes vom IV. Band:

Aus dem Staatlichen Hygienischen Institut in Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Dunbar) und dem Allgemeinen Krankenhaus Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. Brauer).

Beiträge zur Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera.

Von

Dr. W. Gaehtgens und Dr. E. Becker.

Die Durchführung der aktiven Immunisierung gegen Typhus und Cholera, die in der jetzigen Zeit für alle Kriegsteilnehmer, Ärzte, Pflegepersonal usw. eine ungeahnte Bedeutung erlangt hat, stösst noch immer in manchen Kreisen auf Ablehnung wegen der angeblich höchst lästigen Reizerscheinungen, die gelegentlich beobachtet worden sind. Indes sind diese Nachteile, die sich zudem seit der Verwendung geringerer Hitzegrade (53—55° C) für die Abtötung der Mikroorganismen erheblich verringert haben, niedrig zu veranschlagen gegenüber dem bedeutenden Nutzen, welcher der Schutzimpfung zweifellos zukommt. Übereinstimmend geht das Urteil der Autoren, die ihre im Laufe der Kriegsmonate gesammelten Erfahrungen veröffentlicht haben (Fromme (1), Kaup (2), v. Angerer, Müller und Silbergleit (3), Kirschbaum (4), Toenniessen (5), Schlesinger (6), Stieve (7), Laqueur (8), Ziersch (9), Braun (10) u. a.) dahin, dass die Impfung ein ungefährlicher, nur mit geringen Unannehmlichkeiten verbundener Eingriff ist. Insbesondere gilt dies für die Choleraimpfung, aber auch die Injektion abgetöteter Typhusbakterien ist nur ausnahmsweise von augenfälligeren Symptomen gefolgt. Zu dieser Ansicht haben uns auch unsere Impfungen geführt, über die im folgenden kurz berichtet werden soll.

A. Typhusschutzimpfung.

Für die Typhusvakzination benutzten wir fast ausschliesslich einen mit 0,25% Trikresol versetzten monovalenten Impfstoff, der



aus einem avirulenten Laboratoriumsstamm durch einstündige Erhitzung auf 53° C gewonnen war und in 1 ccm eine Milliarde Keime enthielt. Ausserdem haben wir noch einen polyvalenten Impfstoff, der aus 6 frisch von Typhuskranken gewonnenen Stämmen hergestellt war und in 1 ccm 1/3 Normalöse Typhuskultur enthielt, bei 14 Personen in Anwendung gebracht. Die vorschriftsmässige dreimalige Impfung konnte leider nicht bei allen Personen vorgenommen werden, da ein grosser Teil von ihnen bereits vor Abschluss der Behandlung das Krankenhaus verlassen musste. Im ganzen wurden bei 259 Personen je eine Impfung, bei 141 Personen je zwei Einspritzungen und bei 288 Personen je dreimal Einspritzungen von Typhusimpfstoff vorgenommen. Also sind im ganzen 1405 Einzelimpfungen mit Typhusimpfstoff ausgeführt worden. Die Einspritzungen wurden vornehmlich abends gegen 5 Uhr gemacht, damit die Reaktionserscheinungen in die Zeit der Nachtruhe fielen und bis zum nächsten Morgen wenigstens teilweise bereits überwunden sein konnten. Als Ort der Injektion wurde fast durchgehends die Ansatzstelle des Musculus deltoides am linken Oberarm gewählt, und bei der ersten Impfung 0,5, dann 8 und 14 Tage später je 1,0 ccm injiziert. In einigen Fällen wurde, da die nach der ersten Typhusimpfung eintretende Schwere im Arm die betreffenden Personen bei ihrem Dienst vorübergehend etwas behinderte, die Einspritzung in das subkutane Gewebe der Unterschlüsselbeingrube gemacht. Es liess sich auf diese Weise das Gefühl der Schwere im Arm vermeiden, was von den Patienten als Vorteil empfunden wurde.

Angesichts der zahlreichen, ausführlichen Beschreibungen, welche die klinische Reaktion bereits gefunden hat, beschränken wir uns auf eine kurze Wiedergabe unserer Beobachtungen. Die Mehrzahl der mit dem monovalenten Vakzin behandelten Patienten berichtete nach der Impfung nur über geringe Beschwerden. Es traten Schmerzen an der Impfstelle auf, verbunden mit Rötung und Schwellung, gelegentlich auch Schmerzen im Arm; nur in ungefähr 8—10 Fällen konnte eine unerhebliche Schwellung der regionären Lymphdrüsen festgestellt werden. Temperatursteigerungen wurden in einer Reihe von Fällen ungefähr 12—14 Stunden nach der Impfung beobachtet, überschritten aber nur in den seltensten Fällen 38,5°. Die meisten Patienten klagten über allgemeine Mattigkeit, manche auch über ein „influenzaartiges Gefühl" im ganzen Körper. Gelegentlich wurde über leichte Fröste, Kopfweh, Schlaflosigkeit, einmal auch über Übelkeit und Erbrechen berichtet. Sämtliche Erscheinungen nahmen aber nie — mit Ausnahme der im folgenden genauer aufgeführten drei Fälle — einen derartigen Grad an, dass die Patienten von ihrem Dienst ab-



gehalten wurden. Am ausgeprägtesten waren die Symptome in der Regel nach der ersten Impfung.

Schwere Erscheinungen wurden von uns in folgenden drei Fällen beobachtet.

1. In einem Falle, der mit erheblicher Fiebersteigerung auf die erste Impfung reagierte und ausserdem Auswurf bekam, fanden wir eine bisher übersehene Erkrankung der linken Lungenspitze. Das Röntgenbild bestätigte den klinischen Befund. Tuberkelbazillen wurden im Sputum nach der Impfung nicht nachgewiesen. Die erhöhte Körpertemperatur bestand ungefähr eine Woche und kehrte dann mit gleichzeitigem Verschwinden des Auswurfes zur Norm zurück. Ein solches Aufflackern eines bisher latent verlaufenden Lungenspitzenprozesses, wie es ebenfalls von Schlesinger (6), Matko (11) u. a. beobachtet worden ist, mahnt jedenfalls zur Vorsicht und lässt es geraten erscheinen, bei beginnenden tuberkulösen Erkrankungen der Lungenspitze und anderer Organe von der Impfung Abstand zu nehmen. Wir haben deshalb mehrfach in Fällen von überstandener Hämoptoe, Nierentuberkulose und Bauchfelltuberkulose die Vakzination abgelehnt.

2. Ein 29jähriger gesunder Krankenpfleger vom Roten Kreuz Ha. wurde am 13. X. 1914 mit 0,5 ccm des Typhusimpfstoffes geimpft und reagierte darauf mit starken Schmerzen im Arm, Achseldrüsenschwellung und Schmerzen in der Hand, die bis zum nächsten Abend anhielten. Die Körpertemperatur war nicht erhöht (37,2°). Am 21. X. wurde 1,0 ccm eingespritzt. Bereits eine Stunde später trat ein kräftiger Schüttelfrost auf. Nach 1½ Stunden betrug die Körpertemperatur 39°, am Abend sogar 40,2°. Die Krankheitserscheinungen waren in diesem Falle so schwer, dass der Patient Bettruhe einhalten musste. Am 22. X. bewegte sich die Körpertemperatur zwischen 38,5° und 39,3°. Es bestanden erhebliche Kopf- und Kreuzschmerzen, gleichzeitig eine starke Achseldrüsenschwellung und ein ausgedehnter Herpes labialis. Erst am Abend des dritten Tages kehrte die Temperatur auf 37,5° zurück und wurde am vierten Tage wieder normal. Durch diese Impfung, deren schwere Wirkung in auffälligem Gegensatze zu sämtlich bisher beobachteten stand, wurden wir veranlasst, die genauere Anamnese des Patienten aufzunehmen, und es stellte sich dabei heraus, dass er im Herbst 1896 einen mittelschweren Typhus durchgemacht hatte. Die dritte Typhusimpfung mit 1,0 ccm bewirkte geringere Schmerzen im Arm. Es trat keine Temperatursteigerung auf, die ganzen Erscheinungen waren schwächer ausgeprägt als nach der zweiten Impfung. Leider konnte die bakteriologische Untersuchung von Stuhl und Urin aus äusseren Gründen nicht ausgeführt werden, so dass die



Frage, ob wir es mit einem Bazillenträger zu tun hatten, ungelöst blieb.

3. Bei einer Helferin vom roten Kreuz, die auf die erste Impfung bereits mit einer Temperatur von 40,2° reagierte, wurde gleichfalls anamnestisch eine frühere Erkrankung an „gastrischem Fieber“ festgestellt. Die weiteren Impfungen wurden aus Vorsicht unterlassen. Zu unserem Bedauern waren wir auch in diesem Falle nicht in der Lage zu entscheiden, ob vielleicht ein Bazillenträgertum für die starke Reaktion verantwortlich zu machen wäre.

Eine diesen beiden Fällen ähnliche Beobachtung hat auch Moro (12) mitgeteilt. Bei einem Manne, der ein Jahr vorher Abdominaltyphus durchgemacht hatte, traten eine Stunde nach der Typhusschutzimpfung starker Schüttelfrost und Temperaturerhöhung bis 40° auf. Ob es sich um einen Bazillenausscheider handelte, wird von Moro nicht angegeben. Ebenso wie dieser Autor in seinem Falle sind auch wir geneigt, die schweren Erscheinungen bei unseren beiden Impflingen als einen der Anaphylaxie analogen Vorgang anzusprechen. Dass eine derartige Überempfindlichkeit nach überstandenem Typhus zwar unter Umständen vorhanden sein kann, aber durchaus nicht immer vorliegen muss, zeigten uns indes folgende zwei Beobachtungen. Bei einer Laborantin im Hygienischen Institut, die vor ca. 12 Jahren Typhus durchgemacht hatte und im September 1915 in der üblichen Weise gegen Typhus geimpft wurde, traten nur am Abend nach der ersten Impfung leichtes Kopfweh und etwas Mattigkeit auf, nach der zweiten und dritten Injektion blieben Allgemeinerscheinungen dagegen ganz aus; die lokale Reaktion war immer nur ganz geringfügig. Ein zweiter Fall, der vor kurzem einen Typhus mit positivem Bazillenbefund im Blut in Eppendorf überstanden hatte und Typhusbakterien noch im Urin ausschied, sollte zu therapeutischen Zwecken der Schutzimpfung unterzogen werden, um die Typhusbazillen zum Verschwinden zu bringen. Bemerkenswerterweise reagierte auch dieser Patient auf die Einspritzung von 0,5 ccm Impfstoff garnicht, es trat weder Fieber noch sonst eine Störung des Allgemeinbefindens auf. Aus diesen so verschiedenartigen Erfahrungen geht jedenfalls hervor, dass die Schutzimpfung bei Personen, die Typhus durchgemacht haben, zwar nicht immer, aber doch gelegentlich, offenbar in Abhängigkeit von der Individualität des betreffenden Menschen, ernstere Erscheinungen zur Folge haben kann. Eine gewisse Vorsicht ist deshalb bei solchen Personen immer geboten und jedenfalls empfiehlt es sich, sie vor der Impfung auf die möglichen Folgen hinzuweisen.

Die im obigen kurz geschilderten klinischen Erscheinungen traten in gleicher Art und Stärke beim monovalenten wie beim polyvalenten



Impfstoff auf. Als bemerkenswert verdient nur hervorgehoben zu werden, dass in einigen Fällen nach der Einspritzung des polyvalenten Vakzins sich die Störung des Allgemeinbefindens nicht schon nach wenigen Stunden, sondern erst nach 20—24 Stunden bemerkbar machte. Von den 14 mit diesem Impfstoff im Hygienischen Institut behandelten Personen reagierte nur eine Laborantin, die gesund war und niemals Typhus gehabt hatte, nach 24 Stunden mit einer Temperaturerhöhung bis zu 39,1° C, die aber schon am folgenden Tage wieder zur Norm absank; die betreffende Person musste deshalb einen Tag dem Dienste fernbleiben. Von den übrigen 13 klagten einige über mehr oder minder ausgeprägtes Krankheitsgefühl, Kopfweh oder Schlaflosigkeit, während andere wieder vollkommen oder nahezu völlig frei von Beschwerden blieben. Die lokale Reaktion bestand in allen Fällen in mässiger Rötung, Schwellung und Druckempfindlichkeit.

Zusammenfassend lässt sich über die klinischen Folgen der Typhusimpfung sagen, dass ernstere dauernde Schädigungen des Organismus von uns in keinem Falle beobachtet worden sind. Insbesondere sind uns Typhuserkrankungen im Anschluss an die Impfung, wie sie von Basten (13), Ziersch (9), Toenniessen (5), Fr. Meyer (14) u. a. beobachtet worden sind, nicht begegnet. Eine gewisse Vorsicht erscheint nur bei Personen am Platze, die eine Typhusinfektion überstanden haben. Eine direkte Kontraindikation müsste u. a. das Bestehen einer tuberkulösen Erkrankung bilden. Im übrigen sind die Folgen der Impfung meist so erträglich und in allen Fällen von so kurzer Dauer (1—2 Tage), dass die im Verhältnis zum erhofften Nutzen unbedeutenden Unannehmlichkeiten jedenfalls nicht zu einer Ablehnung der Vakzination führen sollten.

In 30 Fällen haben wir die serologische Untersuchung des Blutes etwa 5—8 Tage nach der dritten Impfung auf Agglutinine und bakterizide Antikörper ausführen können. Für die in üblicher Weise ausgeführte Agglutination waren die nach zweistündiger Bebrütung bei 37° C erhaltenen Werte massgebend. Für die Prüfung der Bakterizidie wurde die von Stern und Korte (15) ausgearbeitete Reagenzglasmethode in Anwendung gebracht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen finden sich in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Agglutination positiv		Bakterizidie positiv bis Serumverdünnung										
bis Serumverdünnung	Zahl der Sera	1/75	1/150	1/300	1/750	1/1500	1/3000	1/6000	1/12000	1/24000	1/48000	negativ
1 : 80	7	2	1	—	1	1	1	—	—	—	—	1
1 : 160	5	—	—	1	—	4	—	—	—	—	—	—
1 : 320	8	—	1	—	1	2	—	1	1	1	—	1
1 : 640	3	—	—	—	—	1	1	—	—	1	—	—
1 : 1280	4	—	—	—	—	1	—	2	—	—	—	1
1 : 2560	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
negativ	2	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Zusammen	30	2	3	1	2	9	2	4	1	2	1	3

Wie aus diesen Resultaten hervorgeht, pflegt die dreimalige Typhusschutzimpfung fast regelmässig zu einer beträchtlichen Bildung von Agglutininen Veranlassung zu geben. Vermisst wurde die Agglutination nur in 2 Fällen = fast 7 %, bemerkenswerterweise also ungefähr ebenso häufig wie bei der Typhuserkrankung. Wie weit es sich dabei um eine blosse Zufälligkeit oder ein gesetzmässiges Vorkommnis handelt, lässt sich natürlich auf Grund der vorliegenden beschränkten Untersuchungen allein nicht entscheiden. Immerhin wäre es interessant und der Mühe wert, auch diesem Punkt bei weiteren Untersuchungen Beachtung zu schenken.

In den übrigen 28 Fällen = ca. 93 % liess sich dagegen eine mehr oder minder ausgesprochene Agglutinationswirkung feststellen, die einen durchschnittlichen Wert von nahezu 1:500 erreichte. Die einzelnen Zahlen weisen indes untereinander so beträchtliche Differenzen auf, dass von einer Gesetzmässigkeit der Agglutinationswerte, wie sie von Stursberg und Klose (16) für die französischen Impfungen festgestellt worden ist, bei unseren Fällen nicht die Rede sein kann. Dem von Stursberg und Klose bei französischen Gefangenen, die dreimal geimpft worden waren, ermittelten Titer von 1:1000 kommt unser Durchschnitt zwar nahe, die einzelnen Werte weichen oft aber nicht unbedeutend davon ab. Auch Schmitz (17) konnte bei 9 dreimal geimpften Personen im Durchschnitt zwar eine Titerhöhe von 1:500, im einzelnen aber

grosse Verschiedenheiten beobachten. Stieve (7) stellte bei 28 dreimal geimpften Personen ausnahmslos eine deutliche Agglutination bei einer Serumverdünnung von 1:100 fest; in 23 Fällen fand eine Beeinflussung noch in höherer Verdünnung statt, zweimal sogar noch bis 1:600. Basten (13) schliesslich gibt eine Übersicht über 89 in den verschiedensten Stadien der Impfung untersuchte Personen. In keinem Falle sah er einen positiven Widal in einer stärkeren Verdünnung als 1:200, nur in 32% der Fälle in einer Serumverdünnung von 1:100 und mehr. Auf Grund dieser Feststellung ist Basten der Ansicht, dass „die Widalsche Probe als diagnostisches Hilfsmittel für eine Typhuserkrankung bei einem gegen Typhus Geimpften nicht vollständig zu verwerfen ist". Demgegenüber muss hervorgehoben werden, dass sämtliche übrigen Beobachtungen dafür sprechen, dass die diagnostische Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion durch die Typhusschutzimpfung zum mindesten sehr stark beeinträchtigt worden ist.

Auch bei Betrachtung der bakteriziden Werte fällt die grosse Verschiedenheit der Titerhöhen auf. Drei negativen Befunden stehen 27 positive gegenüber, von der Serumverdünnung 1:75 bis zu 1:48000 in einem Falle steigend. Bemerkenswert ist dabei, dass die hohen Agglutinations- und Bakterizidiewerte durchaus nicht immer zusammenfallen, wie aus der Tabelle I ohne weiteres ersichtlich ist, ein weiterer Beweis für die anerkannte Verschiedenheit von agglutinierenden und bakteriziden Antikörpern.

Ein regelmässiger Zusammenhang zwischen der Intensität der klinischen Erscheinungen und dem Gehalt des Serums an Antikörpern liess sich in Übereinstimmung mit den Erfahrungen Weichardt's (18) nicht feststellen. Zwar gewannen wir anfangs bei einem solchen Vergleich den Eindruck, als ob eine stärkere Reaktion nach der Impfung oft von einer ausgiebigeren Antikörperbildung begleitet ist. Indes stehen diesen Beobachtungen auch solche Ausnahmen gegenüber, wo trotz geringer klinischer Erscheinungen der Agglutinationswert nach der dritten Impfung bis 1:1280 bzw. 1:320 und der bakterizide Titer bis 1:6000 bzw. 1:24000 gestiegen waren. Ebensowenig kann auf Grund des eben Gesagten behauptet werden, dass eine schwache klinische Reaktion auch immer eine geringe Antikörperbildung erwarten lässt.

Ob einer ausgesprochenen klinischen Reaktion auch immer eine hinreichende Immunitäf entspricht und ob dies in der Antikörperbildung einen messbaren Ausdruck findet, darüber kann uns nur die sorgfältige Beobachtung derartiger Fälle in Epidemiezeiten Aufschluss bringen. Unsere gegenwärtigen Kenntnisse ermöglichen eine befriedigende



Antwort auf diese Fragen noch nicht. Dagegen lässt die grosse Verschiedenartigkeit unserer Beobachtungen darauf schliessen, dass der Grad der einer Impfung folgenden Reizerscheinungen und der Antikörperbildung vornehmlich von der Individualität der vakzinierten Personen abhängig ist. Über das Wesen dieser Individualität, der ja auch bei der natürlichen Typhusinfektion eine grosse Bedeutung zweifellos zukommt, wissen wir zunächst nur sehr wenig. Die im obigen einzeln angeführten Fälle sprechen dafür, dass eine tuberkulöse Erkrankung und unter Umständen auch ein früheres Überstehen von Abdominaltyphus das Auftreten einer stärkeren Reaktion zu begünstigen scheinen. Dabei könnte vielleicht auch die Antikörperbildung in demselben Sinne beeinflusst werden, wie unser Fall Ha. zeigt, der vor 18 Jahren Typhus durchgemacht hatte und dessen Serum jetzt nach der dritten Impfung bis zur Verdünnung 1:1280 agglutinierende und bis 1:6000 bakterizide Eigenschaften aufwies.

Dass ausser der Individualität des Impflings auch die Herkunft des Impfstoffes für die Intensität der klinischen Erscheinungen mitverantwortlich zu machen ist, muss angesichts der früheren in der Literatur niedergelegten Erfahrungen zugegeben werden, soweit die Art der Herstellung des Impfstoffes in Betracht kommt. Es kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen, dass die Behandlung mit Typhusbakterien, die durch einstündige Erhitzung auf 53—55° C abgetötet worden sind, für die Impflinge erheblich schonender ist, als die Injektion von Bazillen, zu deren Vernichtung höhere Hitzegrade in Anwendung gekommen sind. Von geringerer Bedeutung hingegen scheint uns, soweit ein Urteil im Rahmen unserer zahlenmässig beschränkten Untersuchungen statthaft ist, die Art des für die Vakzin-Darstellung benutzten Typhusstammes zu sein. Wenigstens konnten wir nennenswerte Unterschiede zwischen unseren beiden Impfstoffen, von denen der eine monovalent und aus einem avirulenten Laboratoriumsstamm bereitet, der andere polyvalent und aus 6 frisch isolierten virulenten Kulturen hergestellt war, nicht feststellen. Immer begegneten wir der auffälligen Erscheinung, dass manche Personen garnicht oder so gut wie garnicht reagierten, während bei anderen wieder der gleiche Impfstoff ganz erhebliche Symptome auslöste. Wieweit die Herkunft des Stammes für die Art und Dauer der Immunität von Bedeutung ist, würde sich nur durch Vergleich und Beobachtung eines umfangreichen Materiales in Epidemiezeiten entscheiden lassen.

B. Choleraschutzimpfung.

Der Choleraimpfstoff wurde durch eine einstündige Erhitzung eines virulenten Cholerastammes auf 53° C gewonnen, soweit ver-

dünnt, dass in 1 ccm rund eine Milliarde Vibrionen enthalten war, und durch Zusatz von 0,25% Trikresol konserviert. Der Impfstoff wurde jeder Person zweimal mit 5 tägigem Intervall sukutan am Oberarm injiziert, und zwar das erste Mal ½ ccm, das zweite Mal 1 ccm. Auch hier konnten die vorgeschriebenen zwei Impfungen leider nicht bei allen Personen durchgeführt werden, da manche das Krankenhaus vorzeitig verlassen mussten. Im ganzen wurden 575 Einzelimpfungen an 301 Personen vorgenommen, und zwar wurden 27 Personen nur einmal geimpft, 274 dagegen zweimal. Durchgehends gaben die geimpften Personen an, dass die Erscheinungen bei der Choleraimpfung wesentlich leichter seien, als bei der Typhusimpfung; meist hatten die Patienten durch die Impfung keine oder nur eine geringe Störung ihres Wohlbefindens bemerkt. An der Einspritzungsstelle kam es kaum zu Rötung, nie aber zu einem schmerzhaften Infiltrat, wie es bei der Typhusimpfung die Regel ist.

Die serologische Untersuchung des Blutes auf agglutinierende und bakterizide Antikörper haben wir in 31 Fällen 5—8 Tage nach der zweiten Impfung durchführen können. Die Technik war dieselbe wie bei den Typhusuntersuchungen. Die Resultate finden sich in Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.

Agglutination positiv		Bakterizidie positiv bis Serumverdünnung:										
bis Serumverdünnung	**Zahl der Sera**	1/75	1/150	1/300	1/750	1/1500	1/3000	1/7500	1/15000	1/30000	1/60000	negativ
1:80	5	—	1	2	—	1	1	—	—	—	—	—
1:160	8	1	—	3	—	1	2	—	—	1	—	—
1:320	5	—	1	—	1	1	—	—	1	1	—	—
1:640	3	—	—	—	1	—	—	1	—	—	1	—
1:2560	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
negativ	9	—	1	4	1	—	—	1	—	—	—	2
Zusammen	31	1	3	9	3	3	3	2	1	3	1	2

Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass in 9 Fällen, also etwa 30%, das Serum der geimpften Personen agglutinierende Eigenschaften vermissen lässt, die Ausbildung von Agglutininen mithin weniger regelmässig erfolgt war,

als bei der Typhusschutzimpfung. Bei den übrigen 22 Proben trat dagegen die Agglutination mehr oder weniger ausgesprochen auf und erreichte eine durchschnittliche Titerhöhe von etwa 1:350, wobei allerdings in den Einzelfällen erhebliche Abweichungen nach oben und unten hin vorkamen. Diese Befunde entsprechen ungefähr den Werten, die Schmitz (17) bei der Untersuchung von 9 gegen Cholera in der üblichen Weise geimpften Personen feststellen konnte. Auch die Zusammenstellung der Bakterizidieergebnisse lässt dieselben starken Schwankungen erkennen, die uns schon bei der Typhusschutzimpfung aufgefallen waren. Hier wie dort entsprechen hohe Agglutinationswerte durchaus nicht immer einem hohen bakteriziden Titer und umgekehrt, so dass auch durch diese Versuche die Verschiedenheit beider Antikörper bewiesen wird.

Noch weniger wie bei der Typhusimmunisierung lässt sich bei der Choleravakzination ein Zusammenhang zwischen klinischer Reaktion und Antikörperbildung erkennen. Die klinischen Erscheinungen waren durchweg so unbedeutend, die Titerhöhen für Agglutinine und Bakteriolysine dagegen so verschieden, dass diese Beobachtungen weit eher gegen eine solche Beziehung sprechen würden.

Zum Schluss seien in Tabelle III noch kurz die Agglutinations- und Bakterizidiewerte angeführt, die wir bei 6 Personen sowohl nach beendeter Typhusimpfung wie nach Abschluss der unmittelbar darauf vorgenommenen Choleravakzination erhalten haben. Die in Klammern beigefügten Zahlen bezeichnen die bei der ersten Prüfung festgestellten Typhus-Titerhöhen ca. 6 Tage nach Beendigung der Typhusimmunisierung, die anderen Zahlen die bei der zweiten Untersuchung beobachteten Werte für Typhus und Cholera.

Tabelle III.

Name	Typhus		Cholera	
	Agglutination	Bakterizidie	Agglutination	Bakterizidie
1. Lin.	320 (640)	1500 (3000)	320	750
2. Blu.	1280 (1280)	1500 (1500)	160	75
3. v. El.	320 (640)	1500 (1500)	160	1500
4. Vic.	320 (80)	750 (750)	320	150
5. Glo.	1280 (320)	750 (750)	160	300
6. Ka.	80 (160)	750 (1500)	negativ	300

Wie die eingeklammerten Zahlen angeben, war nach Abschluss der Typhusschutzimpfung in allen Fällen eine reichliche Antikörperbildung erfolgt. Nach beendigter Choleraimmunisierung, d. h. nach einem Zeitraum von ungefähr 14 Tagen, war der Gehalt des Serums an Typhusagglutininen in einem Falle (Nr. 2) auf derselben Höhe stehen geblieben, dreimal (Nr. 1, 3, 6) um die Hälfte gesunken und zweimal (Nr. 4, 5) um das Vierfache gestiegen. Die Bakterizidiewerte zeigten zur gleichen Zeit in vier Fällen dieselbe Höhe wie bei der ersten Prüfung und waren nur bei zwei Personen (Nr. 1, 6) auf die Hälfte zurückgegangen. Die durch beide Untersuchungen festgestellten Unterschiede sind so gering, dass von einer wesentlichen Beeinflussung der Typhusantikörper durch die Choleravakzination keine Rede sein kann. Im ganzen erreichen sämtliche Sera sowohl gegenüber Typhusbakterien als auch gegenüber Choleravibrionen Titerhöhen, wie sie unseren in Tabelle I und II niedergelegten Befunden ungefähr entsprechen.

Das Gesamtergebnis unserer Beobachtungen lässt sich in folgende Schlusssätze zusammenfassen:

1. Die Schutzimpfung mit vorsichtig (bei 53° C) abgetöteten Typhusbakterien stellt einen in der Regel harmlosen Eingriff dar, der nur ausnahmsweise, z. B. bei tuberkulösen Erkrankungen oder gelegentlich auch — aber nicht immer — bei Personen, die früher einen Abdominaltyphus durchgemacht haben, zu stärkeren Reaktionen führt.

2. Die Bildung von Agglutininen und bakteriziden Antikörpern erfolgt bei typhusimmunisierten Individuen nahezu regelmässig und ausgiebig, unterliegt aber im einzelnen grossen Schwankungen. Die Agglutinationswerte erreichen im Durchschnitt eine Höhe, welche die diagnostische Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion zum mindesten sehr stark beeinträchtigen würde.

3. Ein gewisser Zusammenhang zwischen der Intensität der klinischen Erscheinungen und dem Gehalt des Serums an Antikörpern lässt sich zwar gelegentlich feststellen, kann aber nicht als Regel bezeichnet werden.

4. Die Schutzimpfung mit abgetöteten Choleravibrionen ist ein durchaus ungefährlicher Eingriff, der nur in seltenen Fällen das Auftreten von Reizerscheinungen zur Folge hat.

5. Die Bildung von Agglutininen erfolgt bei der Choleravakzination scheinbar weniger regelmässig und ausgesprochen wie bei der Typhusschutzimpfung; bakterizide Antikörper werden reichlich produziert.

6. Der Gehalt des Serums an Typhusantikörpern, die sich im Anschluss an die Typhusimpfung gebildet haben, wird durch eine nachfolgende Choleraimmunisierung nicht wesentlich beeinflusst.

7. Sowohl bei der Typhus- als auch bei der Choleraschutzimpfung ist der Grad der klinischen Reaktion und der Antikörpererzeugung vornehmlich abhängig von der Individualität der vakzinierten Personen.

Literatur.

1. Fromme, Med. Klinik 1915. S. 241.
2. Kaup, Münchn. med. Wochenschr. 1915. S. 377.
3. v. Angerer, Müller u. Silbergleit, Deutsche med. Wochenschr. 1915. S. 329.
4. Kirschbaum, Wiener klin. Wochenschr. 1915. S. 208.
5. Toenniessen, Münchn. med. Wochenschr. 1915. S. 429.
6. Schlesinger, Münchn. med. Wochenschr. 1915. S. 431.
7. Stieve, Münchn. med. Wochenschr. 1915. S. 236.
8. Laqueur, Münchn. med. Wochenschr. 1915. S. 1295.
9. Ziersch, Münchn. med. Wochenschr. 1915. S. 1310.
10. Braun, Therap. Monatsh. XXVIII. 1914.
11. Matko, Wien. med. Wochenschr. 1915. S. 1266 u. 1312.
12. Moro, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Vereinsbeil. S. 2084.
13. Basten, Med. Klinik 1915. S. 583.
14. Meyer, Fr., Berl. klin Wochenschr. 1915. S. 677.
15. Stern u. Korte, Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 10.
16. Stursberg u. Klose, Münchn. med. Wochenschr. 1915. S. 380.
17. Schmitz, Berl. klin. Wochenschr. 1915. S. 572.
18. Weichardt, Münchn. med. Wochenschr. 1915. S. 431.



Blutuntersuchungen bei Cholera.

Von

Dr. med. Jobst-Henrich Benzler.

Das Blutbild bei der asiatischen Cholera gilt im allgemeinen als bekannt. Bekannt ist die enorme Eindickung des peripheren Blutes als direkte Folge des ausserordentlichen Wasserverlustes, den der gesamte Organismus erleidet, mit der sich aus ihr ergebenden scheinbaren Vermehrung der Erythrozyten und Leukozyten. Ferner weiss man, dass andererseits auch, wahrscheinlich als Ausdruck der spezifischen Toxinwirkung, eine geringe wirkliche Vermehrung der weissen Blutzellen stattfindet, verbunden mit einer besonderen Erhöhung der Neutrophilenzahl, also Hyperleukozytose + Neutrophilie.

Weniger bekannt sind die Veränderungen, welche die übrigen Blutzellsysteme erleiden, die Lymphozyten sowohl als auch das auf seine Selbständigkeit hin noch immer nicht ganz sicher gegründete System der grossen Mononukleären. Gerade diesen grossen einkernigen Zellen hat sich das Interesse der Forscher erst seit jüngerer Zeit mehr und mehr zugewandt, nachdem sich gezeigt hatte, dass ihre diagnostische Bedeutung für viele Krankheiten, besonders die Protozoenkrankheiten und die Erkrankungen mit noch unbekannten, „ultravisiblen" Erregern, sehr hoch anzuschlagen sei.

Was man aber bei den bisherigen Untersuchungen über das Blutbild der Cholera vermissen musste, war eine kritische Beleuchtung der „Verschiebungs"verhältnisse besonders bei den Granulozyten. Ihren Typus und ihren Grad festzustellen, bei diesen sowohl wie im kleinen bei den Erythrozyten und den lymphoiden Zellen, war der Ausgangspunkt dieser Untersuchungen. Eine genaue Beachtung der Verschiebung ist schon darum unerlässlich, weil sie an Zuverlässigkeit nicht



nur den Zahlen, sondern oft sogar den Differentialbildern weit überlegen ist. Erst durch ihre fortgesetzte Beobachtung wird das Blutbild hinsichtlich der Diagnose und besonders der Prognose ein wirklich wertvolles klinisches Symptom!

War also der Hauptgesichtspunkt bei diesen Untersuchungen, Bekanntes nachzuprüfen und den Kreis des weniger Bekannten zu erweitern, so lag doch die Versuchung vor, auch dem Studium der einzelnen Zelle näher zu treten. Gerade das Blutbild der Cholera mit seinem Reichtum an Zellen und seinen mannigfachen „atypischen" Formen bietet ein sehr dankbares Feld. Die engeren Zusammenhänge zwischen den Funktionen der einzelnen Zellklassen unter sich, das nicht nur zahlenmässige Eintreten der einen Art für die andere, kurz die weitere Erkenntnis des ganzen ineinandergreifenden Getriebes in dem sich unserem Auge darbietenden Zellstaate setzt aber Kenntnisse über die Einzelzelle voraus, die den bisherigen Erfahrungen noch fehlen. Um den diagnostischen Wert einer Mononukleose ganz zu erfassen, muss man zuvor die Funktion des einzelnen Monozyten kennen; um die Prognose eines plötzlichen, jähen Lymphozytensturzes voll zu werten, muss man zu erfahren versuchen, ob überhaupt und inwieweit der dadurch doch gewiss entstehende Funktionsausfall durch andere, ähnlich oder gleich wirkende Kräfte gedeckt werden kann!

Natürlich, — bei diesen verhältnismässig wenigen Untersuchungen war solchen Fragen höchstens aphoristisch näher zu treten. Dazu waren die Verhältnisse gar, unter denen das Untersuchungsmaterial gewonnen und verarbeitet werden konnte, sehr primitiv. Insbesondere bestand keinerlei Möglichkeit zur Anwendung der verschiedenen Techniken, die zum Studium der Einzelzelle, z. B. der atypischen Formen der grossen Mononukleären (Triazid, Oxydasereaktion), und zu ihrer Funktionsprüfung eigentlich unbedingt erforderlich sind.

Es wurden insgesamt rund 11000 Zellen in 38 Blutausstrichen von 20 Fällen gezählt und gemäss dem von V. Schilling-Torgau angegebenen Leukozytenschema notiert. Die Präparate selbst wurden als Objektträgerausstriche mit einem gewöhnlichen Deckgläschen auf ungebrauchten, in Alkohol-Äther āā entfetteten Objektträgern angefertigt. Zur Untersuchung gelangten nur solche, welche eine dünne, gleichmässige Verteilung der Zellen in durchfallendem Lichte zeigten.

Die Färbung geschah nach Giemsa. Anfangs benutzte ich die gewöhnliche, 20 Minuten lange Färbung nach vorheriger Methylalkoholfixierung, später ausschliesslich die von V. Schilling-Torgau vorgeschlagene Modifikation der Giemsa-Schnellfärbung: Aufgiessen von Giemsafarbstoff-Methylalkohol āā auf die vorher nicht fixierten Ausstriche, nach 1 Minute Nachgiessen von ebensoviel Kubikzentimeter



Wasser wie vorher Farbstofftropfen angewandt worden waren, und Nachfärben in dieser so verdünnten, gut durchgemischten Farblösung 7—9 Minuten. Diese letztere Färbung bot zwei Vorteile: erstens machte sie die Färbungen vom „Wasserfehler“ unabhängiger, und zweitens wurde eine deutliche Färbung auch der basophilen Granulozyten, deren azurophil-metachromatische Granula sich nur zu leicht in stärker wässerigen Lösungen auflösen, erreicht.

Alle untersuchten Fälle boten klinisch einwandfrei das echte Bild der Choleraerkrankung. In zwei Fällen wurde ausserdem die klinische Untersuchung und Diagnose durch genaue bakteriologische und serologische Durchprüfung (Züchtung auf Peptonwasserröhrchen, Gelatine-Stichkulturen, Nitroso-Indolreaktion, Agglutinationsversuch) erhärtet.

Geimpft gegen Cholera waren von allen Patienten nur zwei — deutsche Soldaten —, bei zwei anderen war nichts positiv Sicheres darüber zu erfahren. Die übrigen Kranken gehörten zur russischen Zivilbevölkerung und waren zum Teil Flüchtlinge, die, wie man wohl bestimmt annehmen kann, nicht geimpft worden waren.

Im übrigen soll nur eine Schwierigkeit bei der Cholerablutuntersuchung erwähnt werden, die eine gewisse praktische Bedeutung hat. Das Cholerablut, namentlich im eigentlichen Krankheitsstadium, ist so eingedickt, dass man es nur ausnahmsweise aus dem Ohrläppchen, aus der Fingerbeere auch nur nach sehr tiefem Einstich als spontan vorquellenden Tropfen gewinnen kann. Mit einem „normalen“, d. h. einem mit gewohnheitsmässiger, mittlerer Schnelligkeit und dem üblichen Druck angefertigten Ausstrich kann man nur wenig anfangen, weil die einzelnen Zellen viel zu dicht an- und übereinander liegen. Man muss also die Ausstriche bedeutend dünner herstellen als gewöhnlich, selbst auf die Gefahr einer sehr reichlichen Anhäufung der weissen Zellelemente am Abschluss und an den Rändern hin. Natürlich genügt dann aber auch zum Zählen selbst die sonst so gute „Mäander“technik nicht, sondern möglichst jede Zelle des Präparates ist zu zählen. Ich zählte in jedem Präparat 300 und nahm von jedem Kranken zwei möglichst gleichmässige Präparate, so dass ich in jedem Falle aus 600 Zellen die relativen Prozentzahlen berechnen konnte.

Auch für die Blutuntersuchungen bilden die einzelnen klinischen Stadien der Cholera ein festes Schema, wenn man sich immer vor Augen hält, dass das Blutbild nur einen Sonderteil der klinischen Symptome darstellt. Als solches steht es in einem engen Parallelverhältnis zu den übrigen klinischen Befunden, hat aber vor diesen



das eine voraus, dass sich aus ihm prognostisch oft einigermassen sichere Schlüsse ziehen lassen, ehe ein anderer Befund dies erlaubt.

Wenn man auch begreiflicherweise einen „Normaltypus" für das gesamte Cholerablutbild nicht aufstellen kann, so lässt sich der Typus der einzelnen Krankheits**stadien** mit Durchschnittswerten sehr gut festlegen. Dies ist im folgenden versucht und folgende klinische Stadieneinteilung zugrunde gelegt:

I. Prodromalstadium. — Völliges Wohlbefinden oder — selten — prämonitorische Durchfälle.

II. Krankheitsausbruch. — Plötzliches stärkstes Erbrechen; gehäufte, meist noch fäkulente Stühle; Temperaturabfall.

III. Stadium algidum. — Das „typische" Krankheitsbild: stärkstes Erbrechen; Krämpfe durch den ganzen Leib; Bauch eingesunken und schwappend; Vox cholerica; Haut bleibt in Falten stehen; Anurie; Reiswasserstühle.

IV. Stadium reactionis. — Haut wieder elastischer; Normaltemperatur bzw. leichte Hyperthermie; Schwinden der Anurie; rascher Übergang zur

V. Rekonvaleszenz. —

Innerhalb dieser Einteilung kann sich natürlich das Krankheitsbild in den weitesten Grenzen ändern. Tritt Exitus ein, so erfolgt dieser meist am zweiten oder dritten Tage im algiden Stadium. Andererseits kann sich der Übergang vom algiden zum Reaktionsstadium sehr hinausziehen; oder der Umschwung **scheint** einzutreten, aber es ist eine Pseudoreaktion, die ihrerseits sich im Blutbilde spiegelt. Echte Rezidive können auftreten, und endlich bleiben noch die verschiedenen Komplikationen (Choleratyphoid und dergl.) und die Nachkrankheiten (Nephritis mit Urämie!) übrig, die ihrerseits in jedem Augenblicke das Blutbild zu beeinflussen vermögen.

Prodromalstadium.

Eigene Untersuchungen fehlen, soweit es sich um Infizierte ohne prämonitorische Durchfälle handelt. Wahrscheinlich ist, dass zu dieser Zeit gar keine oder höchstens nur eine geringe Hyperleukozytose besteht. Wohl aber ist eine leichte Erhöhung der Zahl der typischen grossen Mononukleären anzunehmen, in Analogie zu solchen anderen Krankheiten, bei denen nach nur kurzem Prodromalstadium die ersten Erscheinungen ganz plötzlich auftreten und dann gleich von stärkerer

Mononukleose begleitet sind (Variola — V. Schilling-Torgau). Für die Granulozyten und Lymphozyten ist keine besondere Veränderung zu erwarten; ihr rapider Verbrauch und ihre Regeneration setzt erst beim Auftreten der spezifischen Darmerscheinungen ein; ein direkter toxischer Reiz zur Regeneration ist zu dieser Zeit auch noch nicht anzunehmen, da die beim Krankheitsausbruch allerdings gleich vorhandenen jugendlichen Formen noch in den ersten Krankheitstagen keine Zeichen irgend welcher Schädigung aufweisen, wie man sie bei einem etwa schon jetzt zentral einwirkenden Reiz (Eindringen des Toxins in die Regenerationsstätten) annehmen müsste. Immerhin wäre möglich, dass die Lymphozytenkurve, die beim Krankheitsausbruch überaus jäh nach unten geht, schon jetzt eine Tendenz zum Abfallen zeigte.

Sind aber während des Prodromalstadiums prämonitorische Durchfälle vorhanden, so zeigt das Blutbild schon deutlich die spezifische Erkrankung, wie folgender Fall zeigt. Es handelt sich um einen Angehörigen des Lazaretts, in dem sich eine ganze Anzahl Cholerakranker befand. Der Patient war schon seit mehreren Tagen in Behandlung wegen Diarrhöe; ich untersuchte sein Blut, als gerade vorher mit Erbrechen, einigen leichten Krämpfen und Andeutung von Vox cholerica die spezifische Erkrankung manifest wurde:

	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Myelozyten	Jugendliche	Bandkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Gr. Mono	Reizzellen	Erythroblast	Myeloblast	Normoblast	Basophilie
VI C_1	erhöht	0	0,3	0	9,3	14	48,4	12	16	1	0	0	0	—
VI C_2	„	0	0,3	0	11,6	14,6	55,4	8	9,7	2	0	0	0	—

Sogar leichte Erythrozytenveränderungen bestehen in diesem Falle bereits: Anisozytose, eine Anzahl von „Schatten", einige Plättchenkerne; also leichte periphere Degeneration ohne Regeneration (keine Polychromasie). Bei den Granulozyten sind die Segmentkernigen grösstenteils hoch segmentiert und pyknotisch, auch die jugendlicheren Formen haben bereits Alterserscheinungen. Allerdings sind die Lymphozyten durchweg frisch, jugendlich und saftreich, z. T. mit leuchtend schönen „Plasmosomen". Sonst besteht grösste Ähnlichkeit mit den Blutbildern aus dem algiden Stadium.

Auffallen könnte das Vorkommen der Eosinophilen, deren Vorhandensein in beiden Präparaten wohl einen Zufallsbefund ausschliesst.





In der Regel pflegen ja die Eosinophilen, selbst wenn sie vorher stark vermehrt waren, in auffallendster Weise auf alle bakteriellen und protozoischen Einflüsse mit Abfall zu reagieren, der sich bis zum regelmässigen Fehlen in allen Durchschnittsfällen steigert. Darum lag auch hier am nächsten, an eine nebenher bestehende Wurminfektion zu denken, von der aber anamnestisch nichts zu finden war. Dagegen wurden aber in 38 Präparaten 15 mal Eosinophile gefunden! Daraus erlaubt sich der Schluss, dass eine Aneosinophilie bei Cholera nicht gerade die Regel zu sein braucht.

Krankheitsausbruch.

Nimmt man an, dass das Blutbild während des Prodromalstadiums — abgesehen von den Fällen mit prämonitorischer Diarrhöe, die sich ja im Blute schon überhaupt als spezifische Erkrankung darstellt — wahrscheinlich nur ganz geringe Veränderungen zeigt, so ändert sich das mit dem Augenblicke, in dem die ersten plötzlichen Durchfälle und das initiale Erbrechen aufgetreten sind. Zwar bleiben die Granulozyten ihrer Gesamtzahl und ihrer Struktur nach noch ziemlich normal, wenn auch der periphere Verbrauch der Segmentkernigen schon stark genug ist, dass zur Kompensierung eine grosse Anzahl jugendlicher Formen ausgeschüttet werden muss. Im Gegensatz zum Abdominaltyphus, bei dem ebenfalls diese starke „Verschiebung nach links" stattfindet, beschränkt sich aber die Ausschüttung zunächst der Reserven nicht nur auf die Bandkernigen, sondern es treten annähernd gleich viel Jugendliche wie Bandkernige auf, und das Cholera-Blutbild nähert sich damit dem leicht septischen, wenn auch Degenerationszeichen an den Regenerationsformen zu dieser Zeit noch fehlen. Die Jugendlichen und Stabkernigen sind im Gegenteil noch vollkommen gut ausgebildet und in der Färbung von Protoplasma, Kern und Granulationen normal. Bei den Lymphozyten setzt dagegen zahlenmässig ein gewaltiger Absturz ein, der auch durch starke Reserven jugendlicher, zum Teil sehr jugendlicher Formen nicht aufzuhalten ist. Die Normalform des voll gereiften, saftigen „kleinen" Lymphozyten verschwindet fast ganz aus dem Blute. Gleichzeitig tritt eine grössere Anzahl Reizzellen auf, hauptsächlich die Türksche Reizform, ferner Plasmazellen und Riederformen. Dabei steigt die Zahl der grossen Mononukleären fast auf das Doppelte ihrer Norm; die für sie typische Kernform und die azurophile Bestäubung des Protoplasmas ist immer gut zu erkennen, nur bei einigen zeigt das Protoplasma einen stark blauen Reizton. An den Erythrozyten findet sich keine Veränderung.



	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Myelozyten	Jugendliche	Bandkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Gr. Mono	Reizzellen	Erythroblast	Myeloblast	Normoblast	Basophilie
I C_1	—	0,3	1,3	0	7	8,6	63	10,6	9,3	1,7	0	0	0	—
I C_2	—	0	0,6	0	8	7	63	8,6	12,6	2,3	0	0	0	—

Das Blut dieser Präparate stammt von einem russischen Sanitätssoldaten, der vor einigen Stunden erkrankte, noch deutlich fäkulente Stühle hatte und erst während der folgenden Nacht in das eigentliche algide Stadium gelangte, das er dann schnell bis zum Exitus, der in den frühen Morgenstunden erfolgte, durchlief. Die anfangs etwas zweifelhafte Diagnose wurde bakteriologisch und serologisch (s. oben) für Cholera erhärtet.

Stadium algidum.

Die Blutbilder des algiden Stadiums bilden die grösste Steigerung der vorigen. Dass hier die meisten Untersuchungen angestellt wurden, ist selbstverständlich, da hier das gesamte klinische Bild kaum Zweifel an der Diagnose lassen konnte. Aber wenn sich auch im grossen und ganzen die einzelnen Blutbilder dieses Stadiums sehr ähnlich sind, so lässt sich doch eine Verschiedenheit des Blutes feststellen bei solchen Patienten, bei denen rasch der Exitus erfolgte, und von solchen, welche über genügende Abwehrkräfte verfügten, dank denen sie schliesslich der Infektion Herr wurden.

Aus den ersten Stunden dieses Stadiums liegen drei Ausstriche vor; beide Patienten starben im Laufe der nächsten zwei Tage.

	Zahl der Lymphozyten	Basophile	Eosinophile	Myelozyten	Jugendliche	Bandkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Gr. Mono	Reizzellen	Myeloblast	Erythroblast	Normoblast	Basophilie
XVI C	—	0	0	0	26,7	14,3	42,7	8,6	12,7	2,7	0	0	0	—
II C_1	erhöht	1	0,3	0,3	5,3	8	47,7	9,3	24,7	6,7	0	0	0	—
II C_2	„	0	1	0	11	9,3	42	14	22,7	8	0	0	0	—

Wieder steht im Vordergrunde die starke „Verschiebung nach links" mit ziemlich gleichmässiger Verteilung auf Jugendliche und



Stabkernige; aber gegen die Blutbilder bei Krankheitsausbruch sind doch verschiedene weitere Veränderungen festzustellen. Schon die Zahl der Segmentkernigen ist herabgesetzt; dann aber sind diese Segmentkernigen durchweg hoch segmentiert, die einzelnen Kernteile sind dicht, klein und pyknotisch, mit anderen Worten, sie zeigen deutliche Alters- bzw. Verbrauchserscheinungen. Aber auch die Jugendlichen und Bandkernigen sind nicht mehr frisch und saftig, sondern tragen deutlich die Zeichen beginnender Degeneration („degenerative Regeneration“!). Ob dies allerdings eine echte Degeneration im Sinne einer bereits zentral angreifenden Schädigung ist, erscheint sehr zweifelhaft; eher wäre anzunehmen, dass — wenigstens zu dieser Zeit noch — nur der ungeheure periphere Verbrauch den eigentlichen Reiz darstellt; im Darme gehen bei dem dort sich abspielenden Kampfe unglaubliche Mengen von Granulozyten zugrunde, die ausgeschütteten Reserven müssen den Ausfall decken und werden, unreif wie sie einmal noch sind, unverhältnismässig schnell abgenutzt und verbraucht (periphere Degeneration).

Der Lymphozytensturz ist noch auf der absteigenden Linie. Die einzelnen Lymphozyten zeigen zwei deutlich entgegengesetzte Formen: einerseits sind sie klein, ganz dichtkernig, krümelig, gealtert, auf der anderen Seite aber sind es die grossen, jugendlichen Zellen mit ziemlich reichlichem Protoplasma und schönen, saftig strukturierten Kernen; bei einigen ist das Protoplasma nur zart himmelblau, homogen, bei anderen wieder deutlich blau mit hellem „archoplasmatischen“ Hofe, an dessen Peripherie, z. T. darüber gelagert, die leuchtend rot gefärbten „Plasmosomen“ liegen. Übergänge zwischen diesen beiden gegensätzlichen Formen fehlen; dagegen finden sich — zu dieser Zeit in stärkster Zahl! — Reizzellen aller Arten.

Die Mononukleose erreicht sehr hohe Zahlen; dabei aber stellt sich ein Teil der einzelnen Monozyten ganz „atypisch“ dar. Die Abgrenzung dieser atypischen Formen gegen Lymphozyten, Plasmazellen, Myelozyten (!) wird manchmal recht schwierig, selbst wenn man streng darauf hält, nur solche Zellen als grosse Mononukleäre zu bezeichnen, welche den verhältnismässig breiten, gebuchteten Kern in relativ breitem Protoplasma zeigen und deren Protoplasma gleichzeitig die besonders eigentümliche staubartige Körnung (Chagrinzeichnung) aufweist. Da finden sich Zellen mit eigentümlich dicken Punktierungen über und zwischen der deutlichen Chagrinzeichnung und über den Kernen; die Färbung der einzelnen Punkte erinnert an die der basophilen Granulationen in den Mastzellen (azurophil-metachromatisch); weiter zeigen sich getrenntkernige Formen; Zellen, die an die Jugendformen der Granulozyten erinnern, aber natürlich die neutrophile



Granulation vermissen lassen; endlich grosse Mononukleäre, die fast typisches Lymphozytenprotoplasma (homogen und himmelblau) aufweisen, bei denen aber am Rande die Chagrinzeichnung schwach angedeutet war, und deren Kern seiner ganzen Struktur und Färbung nach nie ein Lymphozytenkern sein konnte. V. Schilling-Torgau, dem ich verschiedene Präparate zur Untersuchung vorlegte, stellte mir verschiedentlich Zellen als Monozyten ein, die zum Verwechseln den von ihm bei der myeloischen Leukämie abgebildeten unreifen Myelozyten glichen. Auch in der Grösse variieren die einzelnen Mononukleären stark; einige sonst „typische“ Zellen waren nur wenig grösser als ein Normal-Lymphozyt. Bei vielen zeigte sich stark blaues Reizplasma; andere wiesen wieder Degenerationszeichen auf: ausgefranste, „schattige“ oder zerrissene Kerne, Einlagerungen von dicken, dunklen Klumpen (Phagozytose? Pigment?) im Protoplasma, Vakuolisierung des Protoplasmas und der bizarr verzogenen Kerne.

An den Erythrozyten zeigen sich zu dieser Zeit noch keine Veränderungen. Im ganzen betrachtet, nimmt das Blutbild im Beginn des algiden Stadiums einen fast leukämischen Charakter an, verbunden mit einer starken, atypischen Mononukleose.

Noch deutlicher wird dies bei längerer Dauer und weiterem Fortschreiten der Krankheit in diesem Stadium. Die beigefügte Tabelle zeigt gleichzeitig die Dauer der Erkrankung seit dem Auftreten der ersten Erscheinungen an.

		Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Myelozyten	Jugendliche	Bandkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Gr. Mono	Reizzellen	Myeloblast	Erythroblast	Normoblast	Basophilie
3. Tag	IV C_1	—	0	0	0,7	20,7	18	34,3	4	22,3	1	0	0	0	0
	IV C_2	—	0	0	1	19,3	12,7	36	8	23	0	0	0	0	0
3. Tag	VIII C_1	—	0	0,3	0	8	11,6	64,3	6,3	10	0,6	0	0	0	0
	VIII C_2	—	0	0	0	6,7	15	66,9	4	5,6	0,3	0	0	0	0
2. Tag	XI C	erhöht	0	0	0	20	15	51	3	11	0	0	0	1	0
4. Tag	XIX C_2	—	0	0	0	19,7	17,7	51,3	2,7	8,7	0	0	0	0	+
	XIX C_1	—	0	0	0	15,3	14,3	57	3,3	10,3	0	0	0	0	+
6. Tag	VII C_1	—	0	0	0,3	16,3	16	48,7	3,3	15,3	2	0	1	2	+



Im Vordergrunde stehen bei dieser Zahlenübersicht die ganz auffallend geringen Prozentzahlen der Lymphozyten, die bis zu 3% (gegen normale 23%!!) heruntergehen.

Die „Verschiebungsverhältnisse" sind ihrem Grade nach wenig geändert seit dem Eintreten des algiden Stadiums; dem Typus nach ist nur eine Verringerung der Segmentkernigen und das Auftreten von Myelozyten zu bemerken, woraus auf eine echte Regeneration geschlossen werden kann. Die Mononukleose steht auf ziemlich der gleichen Höhe, ist aber hauptsächlich durch „atypische" Zellen vertreten.

Die Zahl der Reizzellen geht auffallend zurück.

Vom 4. Krankheitstage an macht sich mit prompter Sicherheit auch eine „Verschiebung nach links" an den Erythrozyten bemerkbar im Sinne einer leichten Regeneration, als deren erstes Zeichen die Polychromasie bzw. Basophilie zu betrachten ist („degenerativ-regenerativ").

Die vier ersten Präparate sind Blutausstriche von denselben Patienten, deren Blutbildtypus gleich im Beginne des algiden Stadiums aufgenommen wurde. Mit jenen Ausstrichen zusammen illustrieren sie fast kurvenmässig den jähen Lymphozytenabsturz, den das ganze Stadium algidum aufweist, bis entweder die Reaktion eintritt oder der allgemeine Zustand den eigentümlichen „blitzartigen" Tod durch Herzlähmung herbeiführt. Präparat XI C zeigt das Blutbild einer 70jährigen, cholerakranken Greisin, bei welchem besonders die für dieses hohe Alter erstaunliche Regenerationsfähigkeit der Neutrophilen auffällt. Im übrigen ist dieses Beispiel für das algide Stadium auch deshalb von Interesse, weil es sich um eine klinisch ziemlich leichte Infektion handelt, die nur durch ihr Hinzutreten zu den sonstigen Alterserscheinungen den baldigen Tod herbeiführte. In diesem Sinne ist es auch zu verstehen, dass die vorhandenen wenigen Lymphozyten frisches und reifes Aussehen haben, ohne die sonst so charakteristischen Alters- und Degenerationsformen aufzuweisen.

Diese letzteren zeigen sich dagegen deutlich bei Präparat XIX, das sonst zahlenmässig fast das gleiche Bild aufweist wie Präparat XI C; auch hier eine vorzügliche Regenerationsfähigkeit des myeloischen Apparates, auch hier ausserordentlich niedere Lymphozytenzahlen. Aber diese Lymphozyten sind nicht jugendliche Formen, sondern ganz kleine, pyknotische, gealterte Zellen; und die wenigen jugendlichen, die im Gegensatz dazu vorhanden sind, weisen ihrerseits Degenerations- oder Verbrauchszeichen auf.



Der Ausstrich VII C_1 ist ausser durch die hier aufgetretenen stärkeren Regenerationserscheinungen auch noch vom prognostischen Gesichtspunkt aus interessant. Die jugendlichen Granulozyten zeigen verhältnismässig wenige Degenerationsformen; es ist noch eine grössere Anzahl von Reizzellen zu finden (die sonst im algiden Stadium sehr bald zurückzutreten pflegen nach vorübergehendem Anstieg) und überhaupt, die allgemeine Regenerationskraft ist gegenüber dem gewaltigen peripheren Verbrauche noch leidlich. Wenn bei einem Patienten, der 6 Tage lang ununterbrochen diese gehäuften Reiswasserstühle und Krämpfe hat, dabei drei Tage lang draussen im Walde ohne Nahrung und Pflege liegen musste, ehe man ihn fand, noch am 6. Tage ein derartiges Blutbild sich findet, so ist die Prognose quoad vitam noch nicht ganz ungünstig. In der Tat hat er auch noch 4 Tage später, wie ich durch Nachfrage feststellte, gelebt und ein Umschwung zur Besserung war eingetreten. —

Die bisherigen Blutbilder waren im allgemeinen aber nur für schwere Fälle im algiden Stadium bezeichnend und demgemäss prognostisch zu verwerten; mit Ausnahme bei dem zuletzt besprochenen Falle (VII C_1) trat im weiteren Verlaufe der Krankheit der Exitus ein.

Anders sind die Blutbilder des algiden Stadiums bei den Kranken, bei denen die Infektion nicht mit dieser äussersten Schwere auftritt, oder bei solchen, die über genügende Schutzkräfte verfügen, mit deren Hilfe sie selbst einer ziemlich heftigen Infektion Herr werden. Hier geben die folgenden Differentialleukozytenbilder und die Beobachtung der viel geringeren „Verschiebung“ einen prognostisch sehr wichtigen Anhaltspunkt:

	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Myelozyten	Jugendliche	Bandkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Gr. Mono	Reizzellen	Myeloblast	Erythroblast	Normoblast	Basophilie
III C_1	—	0	0	0	1,3	4,3	72,7	10,3	11,3	2,3	0	0	0	—
III C_2	—	0	0	0	3	4,7	68,3	9	17	2	0	0	0	—
IX C_1	—	0	0	0	0,3	6,7	67,5	9	9	1,3	0	0	0	—
IX C_2	—	0	0	0	0,7	8,7	72	5,3	13,7	0,6	0	0	0	—

Diese Blutbilder könnten ihrer „Verschiebung“ nach, bei der überwiegend Bandkernige und wenige Jugendliche auffallen, eher den



Verdacht auf Abdominaltyphus rechtfertigen, wenn nicht — ganz abgesehen von der leicht erhöhten Zahl der Segmentkernigen — das deutliche Abfallen der Lymphozytenkurve und die hervortretende Mononukleose von vornherein dagegensprächen.

Aber überhaupt ihrem Grade nach ist die „Verschiebung nach links" im Vergleiche zu allen bisherigen Ausstrichen sehr gering. Für diese auffallende Erscheinung können nur folgende Erklärungen in Frage kommen: entweder ist in der Tat die Infektion selbst eine sehr milde, oder aber sie ist so stark und mit einer derartigen Toxinüberschwemmung des gesamten Organismus verbunden, dass die Giftstoffe in das Knochenmark selbst eingedrungen sind und dort als ein so heftiger Reiz eingewirkt haben, so dass eine Neubildung von Zellen überhaupt gehemmt wurde (Aplasie des myeloischen Apparates).

Die klinischen Daten sprechen eigentlich nicht für die letztere Annahme in beiden Fällen. Der erste Patient befand sich seit etwa 16 Stunden im algiden Stadium und bot ein sehr elendes Aussehen bei relativ erhaltener Kraft; Zyanose, leichte Vox cholerica, Untertemperatur, dauernd leichte Krämpfe durch den ganzen Körper und Reiswasserstühle vervollständigen das Bild. Die einzelnen Blutzellen sahen sehr verbraucht aus, auch die Lymphozyten (zur Hälfte „Schatten") und die tiefgebuchteten Einkernigen. Im anderen Falle bietet ebenfalls der klinische Befund wenig Anhaltspunkte für die Annahme einer schweren Infektion, nur beschränken sich die Verbrauchserscheinungen nur auf die neutrophilen Granulozyten, bei denen die Segmentkernigen sehr hoch segmentiert erscheinen (Rechtsverschiebung nach Arneth — eine Bestätigung dafür, dass der periphere Verbrauch der Granulozyten nicht aus dem regenerativen Blutbilde allein ablesbar ist! [V. Schilling entgegen Arneth]).

Es handelt sich also doch wohl bei diesen „aregenerativen" Blutbildern um den Ausdruck einer relativ leichten Infektion, und sie sind demgemäss prognostisch zu werten. Allerdings darf man auch hier nicht rein mechanisch nach den vorgefundenen Zahlen urteilen, sondern muss sich immer die biologische Vorstellung vor Augen halten, dass keine einfache Proportionalität zwischen der Stärke des Reizes und ihrer Wirkung auf die Regeneration des Blutes besteht, sondern dass z. B. gleich starke Reize, je nachdem sie im einzelnen Falle eine individuelle Reizschwelle überschritten haben oder nicht, ganz verschieden im ersten Falle eine plötzliche, starke Regeneration hervorrufen, die im nächsten Falle überhaupt ganz ausbleibt.



Dazu als Beispiel einen Fall von klinisch sicher recht leichter Infektion, bei dem aber sicher eben diese „Reizschwelle“ überschritten ist:

	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Myelozyten	Jugendliche	Bandkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Gr. Mono	Reizzellen	Myeloblast	Erythroblast	Normoblast	Basophilie
XVII C_1	erhöht	0	0	0,3	28,7	19,3	40,3	6,4	4,7	0	0	0	0	—
XVII C_2	„	0	0	0	26,3	16	39	14	4,7	0	0	0	0	+

Vielleicht liegt diese relativ frühzeitige Überschreitung der Reizschwelle mit in dem jugendlichen Alter der Patientin begründet; es handelt sich um ein Mädchen von 7 Jahren, — zum mindesten lässt sich so sehr leicht das Auftreten von unreifen Bildungsformen (Myelozyt) erklären. Auch die Zahl der ihrer Form nach ziemlich hoch segmentierten Segmentkernigen ist niedriger als gewöhnlich; die Widerstandskraft der kindlichen Blutzellen ist eben geringer als beim Erwachsenen. Immerhin fällt eine Tatsache bei diesem Blutbefunde besonders auf: die im Vergleich zu den übrigen Choleraablutbildern auffallend geringe Zahl der grossen Mononukleären, die dazu nicht „atypisch“ sind. Zwei Folgerungen scheinen mir daraus möglich zu sein. Entweder sind die „Reizschwellen“ für die Ausschüttung neuer Zellen für die verschiedenen Zellarten verschieden, insofern zwar die eine Art mit einer Verschiebung reagiert, die andere noch nicht, oder aber es fehlt überhaupt der Reiz in diesem Falle, auf den speziell die grossen Mononukleären mit einer Zahlerhöhung oder mit dem Aufstellen neuer, atypischer Formen reagieren. —

Stadium reactionis.

Die Wendung zum Guten spiegelt sich theoretisch von dem Augenblick an im Blutbilde wieder, in dem sich die Lymphozytenkurve umkehrt und von ihrem tiefsten, erreichten Punkte wieder aufwärts strebt. Bei fortlaufenden Untersuchungen muss sich dieser Zeitpunkt ziemlich genau bestimmen lassen, jedenfalls längst bevor sich an den Granulozyten in Zahl und Verschiebung deutliche Veränderungen bemerken lassen; diese Tatsache ist prognostisch von Wichtigkeit. Gleichzeitig aber beginnt umgekehrt wie beim Krankheitsbeginn, wo ungefähr parallel zu dem Lymphozytensturze ein schnelles Ansteigen der grossen Mononukleären — und zwar der



atypischen Formen besonders! — erfolgte, jetzt beim Wiederanstieg der Lymphozyten der allmähliche Abfall der grossen Mononukleären. Hier liegt eine Erkennungsmöglichkeit für vorkommende Pseudoreaktionen: scheinen die Lymphozyten zwar wieder zuzunehmen und bleibt dabei doch die Mononukleärenzahl in grosser Höhe, so ist das hinsichtlich der Prognose ein Warnungszeichen, an dem man nicht achtlos vorbeigehen darf.

		Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Myelozyten	Jugendliche	Bandkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Gr. Mono	Reizzellen	Myeloblast	Erythroblast	Normoblast	Basophilie
	V C_1	—	0	0	0	15,7	14,7	44,0	13,3	12,3	1	0	0	0	+
a.	XII C_1	—	0,3	0	0,3	22,7	15	36	10	15,7	0,3	0	0	1	—
a.	XII C_2	—	0	0,3	0	22,3	13	39,3	12,7	12,3	0,3	0	0	0	0
a.	XVIII C_1	—	0	0	0,3	20,3	17	46	10,7	5,7	0	0	0	0	—
a.	XVIII C_2	—	0	0	0	18	14,7	53,3	7,7	6,3	0	0	0	1	+
	XV C_1	—	0	0	0	19	12,7	45,3	17,3	5,7	0	0	0	0	—
	XV C_2	—	0	0	0	13	14,5	48,5	18,0	6	0	0	0	0	—
b.	X C_2	—	0	0,3	0	4	4,7	55,7	17,3	**18**	0	0	0	0	0
b.	X C_1	—	0	0,3	0	5	5,3	60,3	14	**15**	0	0	0	0	—

Bei den mit a) bezeichneten Präparaten ist das langsame Absinken der Mononukleären beim — hier allerdings nur sehr langsamen — Wiederkehren der Lymphozyten zu bemerken. Die mit b) bezeichneten Ausstriche stammen von derselben Kranken, deren Blutbild unter den leichteren Formen des algiden Stadiums (ohne Überschreitung der „Reizschwelle“, Präp. IX) aufgezeichnet wurde. Man sieht, dass die Zahl der grossen Mononukleären trotz der Umkehrung der Lymphozytenkurve nicht nur stehen geblieben, sondern sogar noch weiter gestiegen ist! Und in der Tat schlug der sonstige klinische Befund trotz der vorübergehenden Besserung wieder um, die Stühle, welche an Zahl bereits auf drei am Tage gesunken waren, traten ebenso wie die Krämpfe wieder gehäuft auf, der Puls wurde wieder schlecht, kurz, das ganze aufs neue elende Krankheitsbild zeigte einen Rückfall an. — Das Auftreten einer geringen Anzahl Eosinophiler ist für die Beurteilung einer eingetretenen Reaktion nicht zu ver-



werten, um so weniger, als eine Aneosinophilie bei der Cholera ja nicht zur Regel zu gehören scheint.

Rekonvaleszenz.

Der Typus des Genesungsblutbildes ist nach dem Vorherigen leicht verständlich. Bildete den Hauptteil des Krankheits-Blutbildes die hochgradige Lymphopenie[1]), so tritt jetzt bei der Auspendelung zum normalen Gleichgewicht eine ebenso hohe Lymphozytose in den Vordergrund. Langsamer, aber deutlich verschwindet die Verschiebung der Neutrophilen, die Eosinophilen kehren zur Normalzahl zurück und bei den grossen Mononukleären treten parallel zur Zahlabnahme die atypischen Formen in den Hintergrund.

	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Myelozyten	Jugendliche	Bandkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Gr. Mono	Reizzellen	Myeloblast	Erythroblast	Normoblast	Basophilie
XX C_1	—	0,3	1,3	0	2,3	6	51,7	**28**	10	0	0	0	0	0
XX C_2	—	0	1	0	3	5,3	58	**33**	10,7	0	0	0	0	—
XIV C_1	—	0	0,7	0	4	7,7	44,3	**29,7**	13,7	0,6	0	0	0	—
XIV C_2	—	0,3	1	0	6,3	7,7	57,7	**17**	10	0,3	0	0	0	—
XIII C_1	—	0	0	0	4,3	4,3	38,3	**42**	11	4,7	0	0	0	—
XIII C_2	—	0	0,3	0	3,7	3,7	34	**49,3**	9	1,7	0	0	0	—

Die in ihrer Gesamtheit vorher etwas erhöhten Neutrophilenzahlen (Segmentkernige + Bandkernige + Jugendliche) erleiden einen leichten Abfall; das Wiederauftreten grösserer Mengen von Reizzellen ist bei dem hohen Anstiege der Lymphozyten ohne weiteres erklärlich.

Den einzelnen klinischen Stadien entsprechend wäre das Blutbild der Cholera mithin folgendermassen zu formulieren:

1. Prodromalstadium:

Keine Veränderungen, höchstens eine leichte Vermehrung der grossen Mononukleären. Bei prämonitorischen Durch-

[1]) Anm. b. d. Korr. Der Ausdruck „Lymphozytopenie" wäre richtiger, weil der jähe Absturz nur die eigentlichen Blutlymphozyten betrifft, nicht aber den ganzen Komplex der lymphoiden Zellen.



fällen bereits jetzt infolge spezifischer Einwirkungen „Verschiebung nach links", Lymphopenie und Mononukleose.

2. Krankheitsausbruch:

   Jugendliche und bandkernige Verschiebung nach links; starker Lymphozytensturz; Mononukleose z. T. mit Reizplasma, Reizzellen; leichte Hyperleukozytose.

3. Stadium algidum:

   Jugendliche und stabkernige Verschiebung nach links mit Degenerationserscheinungen auch der regenerativen Formen. Äusserst starke Lymphopenie[1]), zuweilen fast aplastischer Art. Hohe Mononukleose infolge Ausschüttung atypischer Formen. Bei schweren Fällen eventuell vom 4. Tage an leichte regenerativ-degenerative Erythrozytenveränderungen.

4. Reaktionsstadium.

   Gleichzeitige Umkehr der Lymphozyten- und Mononukleären-Kurve; bei Umkehr nur der einen Kurve eventuell Pseudoreaktion.

5. Rekonvaleszenz.

   Starke Lymphozytose. Wiedererscheinen der Reizzellen und Ansteigen der Zahl der Eosinophilen. Leichte Neutropenie und Rückbildung der granulozytären Verschiebung. Rückgang der atypischen grossen Mononukleären.

Aus dieser Zusammenfassung geht **die spezifische Bedeutung des Cholerablutbildes** hervor. Das Hauptgewicht liegt dabei differentialdiagnostisch auf der Tatsache der ausserordentlich starken Lymphopenie während der eigentlichen Krankheitsperiode. Auf den Unterschied der eigentümlichen proliferierenden Reizung der myeloischen Komponente gegenüber dem Verschiebungstypus bei Abdominaltyphus und Sepsis, welche differentialdiagnostisch in manchen Fällen doch wohl in Betracht kommen können, ist bereits oben hingewiesen. Auffallend ist eine gewisse Ähnlichkeit des Cholerablutbildes mit dem der Variola, besonders durch die Mononukleose mit den atypischen Formen. Auf die schwierige Abgrenzungsmöglichkeit dieser zuweilen zweifelhaften Zellen gegen andere, besonders der myeloischen Reihe, sowie Plasmazellen, Riederformen und sonstige lymphozytoide Gebilde ist bereits Bezug genommen in der Entschliessung, diese Formen als grosse Mononukleäre, entstanden aus einer Zellreaktion selbständiger Art, aufzufassen. Bestimmend erscheint mir dabei, dass ganz ähnlich

[1]) Siehe Anm. vor. Seite.



oder gleich beschriebene und abgebildete Zellen, von Reschad, V. Schilling und anderen bei Malaria, akuter Leukämie, Exsudatmononukleose und Variola untersucht, von diesen in keiner Weise als zur myeloischen Reihe gehörig erkannt werden konnten! Beachtet man dabei — in unserem Falle — die Schnelligkeit der sich abspielenden Prozesse, die frühe Reaktion schon gleich bei Krankheitsausbruch (vielleicht gar schon während des Prodromal- bzw. Inkubationsstadiums!), das Fehlen der richtigen azurophilen und neutrophilen Promyelozyten und die gerade bei der Cholera fast elektiven Wirkungen der Krankheitseinflüsse auf das gesamte lymphatische Blutzellsystem bei gleichzeitigem Auftreten und Bestehen dieser Mononukleose (!), so erscheint die Annahme einer eigenen Entwicklung und Auswanderung aus irgendwelchen Entstehungsorten ausserhalb der myeloischen und lymphatischen Regenerationsstätten wie bei der Variola auch hier und überhaupt sehr annehmbar.

Wo letzten Endes diese Entstehungsstätten bzw. Umwandlungsstätten aus anderen dazu vielleicht besonders prädestinierten Zellen sich befinden, ist vorläufig noch nicht weit über den Rahmen von Arbeitshypothesen hinaus. Am wahrscheinlichsten ist die Annahme ihrer Entstehung aus lymphoiden Endothel- oder Perithelzellen, wie sie Schilling bei der Variola annimmt. Engere Beziehungen der grossen Mononukleären, allerdings wohl nur funktioneller Art, zu den Blutlymphozyten, sind auch nach meinen Befunden mehr als wahrscheinlich, ja es könnte fast den Anschein haben, als ob die Mononukleären, zum mindesten ihre atypischen Formen, vikariierend für die eigentlichen Lymphozyten einträten, um den funktionellen Ausfall, den der Organismus durch deren plötzlichen fast vollständigen Wegfall erleidet, zu decken! Vom biologischen Gesichtspunkte aus wäre diese Hypothese ganz erklärlich. Wenn dem Organismus mit einem Male eine derartige Menge wichtiger Zellen bis zur Funktionsuntüchtigkeit geschädigt wird, so muss er sie zu ersetzen versuchen durch Zellen, die bei ähnlich oder gleich wirkenden Funktionen gegen die auf den Plan getretenen Schädigungen resistenter sind. Gerade die Lymphozyten des normalen Blutes müssen aber bedeutend wichtige Funktionen zu erfüllen haben, eine Tatsache, die sich allein schon daraus ergibt, wieviel verschiedene Zellarten lymphoiden Charakters der Organismus immer in Bereitschaft hält. Hierher gehören auch die Reizzellen, Plasmazellen, Splenozyten. Aschoff und Kiyono verlangen, von vitalen Untersuchungen ausgehend, sogar die strenge Abscheidung einer neuen, aber auch lymphoiden Zellklasse, der sogenannten Histiozyten, und verstehen



darunter Rundzellen bzw. Wanderzellen, die, im Gegensatz zu den Zellen ektodermaler Herkunft selbst mesenchymalen Ursprungs, die Fähigkeit intravitaler Farbstoffspeicherung zeigen und, aus den Endothelien der Leber, Milz und Nebenniere stammend (Goldmannsche Pyrolzellen!), unter pathologischen Umständen im engsten Zusammenhange mit den Lymphozyten in gesteigerter Anzahl im peripheren Blute auftreten sollen. Wahrscheinlich machen gerade alle diese Zellen in ihren verschiedenen Formen überhaupt einen Teil der fraglichen Mononukleären aus, vielleicht gar einen Teil der auch hier noch als Lymphozyten gerechneten Zellen. Auffallend ist ja der oben mehrfach betonte Gegensatz zwischen jugendlichen und schon jugendlich degenerierten Lymphozyten einerseits und alten, pyknotischen, krimmlig-saftlosen „kleinen“ Lymphozyten andererseits bei gänzlichem Fehlen von Übergängen zwischen beiden Formen! Vielleicht können diese Fragen gerade durch genauere Untersuchungen am Cholerablut, die mir leider nicht möglich waren, geklärt werden.

II. Ergebnisse.

Die spezifische Behandlung des Abdominaltyphus.

Von Professor Hermann Lüdke in Würzburg.

In der Praxis haben sich nur die antitoxisch wirksamen Heilsera bewährt. Die Erfahrung lehrte, dass keine andere Infektionskrankheit in gleich hervorragendem Masse der Serumtherapie zugänglich ist wie die Diphtherie. Die prophylaktische Wirkung des Tetanusserums ist ebenso ausser Zweifel gestellt, während die Ansichten über die Heilwirkung dieses Serums auseinandergehen.

Weniger günstige Resultate ergab die klinische Verwertung der Sera, die sich gegen die verschiedenartigen Kokkeninfektionen und gegen den Tuberkelbazillus richteten.

Die Ursache für das Fehlschlagen der Serumtherapie bei diesen Infektionen lag im wesentlichen in der Erkenntnis begründet, dass nicht alle Bakterien ihr Gift in der gleichen Weise produzieren wie die Diphtherie- oder Tetanuserreger. So stellte sich ein tiefgreifender Unterschied in der Art der Giftdarstellung und in der Qualität der Immunsera bei den einzelnen pathogenen Bakterienarten heraus.

Die Diphtherie -und Tetanusbazillen sondern ein von den Bakterienleibern leicht trennbares Gift ab, das sich im Filtrat mehrtägiger Bouillonkulturen findet und sich im Blut des erkrankten menschlichen Organismus verbreitet, während die Erreger selbst nur in seltenen Fällen ins Körperinnere gelangen.

Im Gegensatz zu den in das Kulturmedium übergehenden Toxinen nennen wir die an die Leibessubstanz der Keime gebundenen Gifte: Endotoxine. Da diese Giftstoffe fest an die Bakterienzellen gebunden sind, können sie in der Regel nur durch künstliche Mittel und wohl kaum ohne eingreifende chemische Änderung von ihnen getrennt werden. Die toxischen Wirkungen sind somit nach R. Pfeiffers Ausführungen an ein Zugrundegehen der Bakterienzellen und deren Auslösung im Organismus gebunden.

Unsere Kenntnisse über die Giftbildung und Giftabgabe der Bakterien sind noch ganz unvollkommen. Das der tierischen Drüsen-



physiologie entliehene Bild einer Giftsekretion hat in der Übertragung auf die niedersten Organismen kaum eine begründete Stütze. Wir wissen nicht, ob der Diphtheriebazillus im Zellinnern eine gewisse Menge löslicher Gifte enthält, die von der lebenden Zelle gebildet und nach Art eines Sekretionsprozesses an das Kulturmedium abgegeben werden.

Über die Entstehung dieser Bakteriengifte wissen wir bislang ebensowenig wie über die der Enzyme; nur die beiden Tatsachen sind sichergestellt, dass die Gifte des Diphtherie- und Tetanusbazillus, die des Botulismus leicht durch Filtration der betreffenden Bakterienkulturen gewonnen werden können, und dass eine antitoxische Immunität gegen diese leicht darstellbaren Gifte erzeugt wird. Hingegen lassen sich die Gifte der meisten übrigen pathogenen Keime nur aus den Bakterienleibern selbst extrahieren und gegen diese Endotoxine kann nur eine bakteriolytische Immunität geschaffen werden.

Eine strenge, systematische Trennung von Toxinen und Endotoxinen dürfte erst nach einer gründlicheren Kenntnis der Bakteriengifte und ihrer Bildung durchgeführt werden. Die von mir wiederholt vertretene Anschauung, dass allen Bakterienzellen die Fähigkeit zuzusprechen ist, Gifte während ihres Lebens abzugeben, hat vorerst mehr Wahrscheinlichkeit für sich. Das toxische Element braucht nicht ein absolut notwendiger Bestandteil der Zusammensetzung des Bakterienprotoplasmas zu sein, sondern je nach der Art des Stammes, je nach der Wahl des Nährsubstrats kann das Gift in das umgebende Medium abgegeben werden. Daneben bleibt noch ein grösserer oder kleinerer Bestandteil des toxischen Prinzips, das vielleicht beim Durchtritt durch die Bakterienhülle eine besondere Aktivierung erfährt, auf dem Protoplasma fixiert und kann als Endotoxin nach dem Absterben der Zelle nachgewiesen werden.

Die klinischen Symptome im Verlauf von Infektionen geben uns keinen Aufschluss über die Art der Intoxikation. Die Giftwirkung, die bei einer Bakteriämie beobachtet wird, zeigt keine besonderen klinischen Unterschiede von den toxischen Wirkungsäusserungen bei der echten Toxinämie.

Die Natur des Typhusgiftes ist bislang nicht restlos geklärt worden. Die Mehrzahl der Autoren nahm den Standpunkt R. Pfeiffers an, der besagt, dass die Vergiftung beim Typhus durch Giftstoffe hervorgerufen wird, die bei der Auflösung der Keime durch die bakteriziden Gewebssäfte frei werden und dann im Organismus zur Wirksamkeit gelangen. Also von Endotoxinen.

Das Blutserum der mit Typhusendotoxinen immunisierten Tiere sollte nach der allgemeinen Auffassung nur bakterienauflösende, nicht antitoxische Qualitäten zeigen. Nach dieser Ansicht war die praktische Verwertung der durch Einspritzung dieser Endotoxine gewonnenen Heilsera nicht geeignet, da durch die bakterienlösende Eigenschaft des Immunserums die plötzlich in grosser Menge frei werdenden Endotoxine um so stärker ihre schädigende Wirkung entfalten konnten.

Dennoch sind zahlreiche Versuche unternommen worden, ein giftneutralisierendes Serum beim Abdominaltyphus herzustellen. Beumer und Peiper fanden im Serum von Hämmeln, die mit abgetöteten Typhusbouillonkulturen immunisiert waren, und Chantemesse im



Serum eines mit Kulturfiltraten immunisierten Pferdes antitoxische Eigenschaften. Doch wurden diese Versuche bisher nicht bestätigt.

Chantemesse will von Bouillonkulturen bei Zusatz eines Mazerats von frischer Leber, Knochenmark und geringen Mengen defibrinierten Menschenbluts nach fünf- bis sechstägiger Kultivierung toxische Fitrate gewonnen haben. Ebenso verwandte er mit Erfolg eine Lösung von Pepton zur Kultivierung, die er durch Pepsinverdauung aus Milz darstellte. Auf diese Weise erhielt er ein Gift, für das sich Frosch, Maus, Meerschweinchen, Kaninchen, Hund, Ziege und Pferd empfänglich, Taube und Huhn sehr resistent erwiesen. Antigene Eigenschaften sollen mit dieser Giftlösung ebenfalls beobachtet worden sein. — Moreschi wies ein wirksames Gift in fünf- bis sechstägigen Kulturfiltraten einer mit bestimmten Zusätzen versehenen Bouillon nach; doch fehlen Immunisierungsversuche mit diesem Gift.

Von mir wurden zahlreiche Verfahren zur Gewinnung eines kräftig wirksamen Typhusgiftes durchgeprüft. Filtrate von gewöhnlichen Bouillonkulturen, in der verschieden lange Zeit die Bazillen gewachsen waren, ergaben keine bemerkenswerte Giftausbeute.

Filtrate, die von Typhusstämmen verschiedener Provenienz erhalten wurden, wichen nicht wesentlich von den zuvor angeführten Versuchsergebnissen ab, woraus zu schliessen war, dass die Virulenz des jeweiligen Stammes die Stärke der Giftwirkung nicht merklich beeinflusst.

Dass eine bestimmte Zusammensetzung der Bouillon, besonders ein bestimmter Alkalinitätsgrad, die Gewinnung toxischer Substanzen begünstigt, zeigen die Herstellungsmethoden des Diphtheriegiftes. Auch der genügende Luftzutritt zu den Kulturflüssigkeiten spielt eine gewisse Rolle. Lagriffoul, Rodet und Wahby erhielten so bei der Züchtung junger Bouillonkulturen auf grosser Oberfläche und ausgiebigstem Luftzutritt ein Gift, das in kleineren Dosen, intraperitoneal oder intravenös zugeführt, sehr toxisch war und infolge seiner Alkoholfällbarkeit, der Schädigung durch mässige Temperaturgrade sich den echten Toxinen anschloss. Die Bazillenleiber waren, wie diese Autoren angaben, im allgemeinen weniger giftig, wenn auch ein grösserer Teil des Giftes auf ihrem Protoplasma fixiert zurückgeblieben war. Ich habe die Versuche der genannten Forscher nachgeprüft, erhielt jedoch bei diesen Experimenten nur widersprechende Ergebnisse.

In den letzten Jahren haben Kraus und v. Stenitzer über Untersuchungen berichtet, die bei besonderer Berücksichtigung des Alkaleszenzgrades und des Alters von Bouillonkulturen eine grössere Ausbeute toxinhaltigen Filtrats ergaben. Diese Versuche von Kraus wurden von mir einer eingehenden Nachprüfung unterzogen.

Von fettbefreitem Rindfleisch wurde eine Bouillon mit einem Zusatz von $1^1/_2$% Wittepepton und $^1/_2$% Kochsalz hergestellt. Das Gift bildete sich in einer Bouillon, die vom Lackmusneutralpunkt mit 10 ccm Normalsodalösung per Liter alkalisiert war. Zur Filtration dienten ungebrauchte Reichel- oder Silberschmittfilter. Nach zehn- bis vierzehntägigem Wachstum in dieser Bouillon erhielt ich von zwei Typhusstämmen ein Gift, von dem 0,5—1,0 ccm ein Kaninchen von 1000—1500 g bei intravenöser Injektion in 24 Stunden zu töten imstande waren. Aber konstante Ergebnisse wurden bei Verwendung dieser Methode und des gleichen Typhusstammes nicht erzielt.



Damit war der Nachweis zum wenigsten erbracht, dass es auch durch einfache Filtration von Typhusbouillonkulturen gelingt, einen toxischen Stoff zu isolieren, der allerdings in grösseren Mengen (zwischen 0,5—5,0 ccm) bei der intravenösen Einspritzung Kaninchen tötet.

Die Frage, ob es bei den vielfachen Versuchen gelungen ist, ein „Typhustoxin" nach Art des Diphtherietoxin zu gewinnen, muss vorerst verneint werden. Für die Annahme, dass es sich in allen diesen Versuchen mehr um ein Endotoxin im Pfeifferschen Sinne handelte, sprachen mehrere Gründe: Während Diphtherietoxin in kleinsten Mengen für das Versuchstier tödlich wirkt, können erst unverhältnismässig grosse Mengen des dargestellten Typhusgiftes die gleiche Wirkung ausüben. Die Gewinnung des Diphtherietoxins geschieht in der einfachen Weise einer Boillonfiltration, zur Darstellung des Typhusgiftes hat man grösstenteils recht umständliche Extraktionsmethoden wählen müssen, wobei eine Denaturierung des Typhuseiweisses meist unausbleiblich war.

Es ist aber bislang nicht geglückt, Typhusantigene von qualitativ neuer Beschaffenheit darzustellen. Es ist noch nicht der Nachweis erbracht worden, dass die verschiedenen dargestellten Typhusgifte grundverschieden von dem Gift sind, das in der Bakteriensubstanz selbst sich vorfindet.

Von den Verfahren, die auf die Darstellung eines für Immunisationszwecke besonders geeigneten Typhusvakzins hinzielten, seien noch die Methoden von Macfadyen, Besredka, Gottstein und Lüdke erwähnt.

Macfadyens und Rowlands Prinzip bestand im wesentlichen in einer maschinell besorgten Zerreibung frischer Typhusagarkulturen bei der Temperatur der flüssigen Luft. Ähnliche Versuche einer Typhusgiftgewinnung durch Zerreiben der bei der Temperatur von ca. — 190° C gefrorenen Bazillen wurde von mir unternommen. Auf diese Weise wurde ein 10%iger Typhuszellsaft gewonnen, von dem das Filtrat in Mengen von 0,01—0,05 ccm Meerschweinchen von 250 bis 300 g Gewicht in 24—48 Stunden tötete. Bei intravenöser Einspritzung von 0,1—0,08, selten noch bei 0,05 ccm, erwies sich das Gift für Kaninchen als letal toxisch.

Meyer und Bergell gewannen Kochsalzextrakte aus getrockneten Bazillen, die mit in flüssiger Luft kondensierter Salzsäure behandelt wurden. Diese Extrakte erwiesen sich als ungiftig und die Immunisationsversuche am Tier ergaben, dass das erhaltene Serum keinen Antitoxinwert besass (Hoffmann).

Besredka schlug einen anderen Weg ein, indem er im Vakuum getrocknete Bakterien im Achatmörser und Kochsalz in Substanz sorgfältig zerrieb. Durch allmählichen Zusatz von Aq. dest. schwemmte er die zerriebene Masse wieder auf und verwandte nach längerem Stehenlassen die opaleszierende überstehende Flüssigkeit, die sich als eine sterile Endotoxinlösung erwies. Oder er vermischte die im Vakuum getrockneten Bazillen mit physiologischer Kochsalzlösung und normalem Pferdeserum. Die durch die Wirkung des Serums agglutinierten Keime wurden abzentrifugiert; die überstehende Flüssigkeit wies einen grossen, jedoch variablen Endotoxingehalt auf.

Die erstere Giftgewinnungsmethode Besredkas eignet sich nach meinen Prüfungen vorzüglich zur Herstellung einer Typhusemulsion, die mit Erfolg bei Komplementbindungsversuchen beim Typhus verwertet werden kann. Die zweite Methode wurde von mir bei Studien



über die Ruhrgiftgewinnung ohne praktisch verwertbare Erfolge nachgeprüft.

Besredkas Erfolge bei der Immunisierung mit diesem Endotoxin scheinen zufriedenstellende gewesen zu sein: das Endotoxin wurde durch Pferdeimmunserum neutralisiert, das mittelst vorsichtiger intravenöser Injektionen von erhitzten und später lebenden Bazillen hergestellt war.

An Stelle des Macfadyenschen Verfahrens, das eines komplizierenden Apparates bedurfte, verwandte ich später zur Immunisation eine von Gottstein und Matthes versuchte Technik, deren Prinzip in einer Pepsin-Salzsäuredigestion grösserer Mengen von Typhusbazillen bestand.

Die Pepsin-Salzsäuredigestion der Bakterienleiber ahmt den Auflösungsprozess der Bakterien durch die Körpersäfte im Reagenzglas nach. Dabei erfolgt eine nicht zu tiefgreifende Spaltung der Eiweisssubstanzen, und es ist anzunehmen, dass durch die dünnen Salzsäurelösungen wie durch das Ferment nur die Eiweisskörper modifiziert werden. Die verdauten, im Vakuum eingedampften Bakterienmassen wurden zum Schluss in 0,5% Karbollösung aufgenommen, so dass eine 5%ige Lösung im Versuch zur Verwendung kam.

Gottstein nannte das Präparat Fermotoxin, um damit den Fermentationsprozess anzudeuten. Dosen von 0,05—0,1 dieses Giftes töteten Meerschweinchen in 8—24 Stunden; Kaninchen vertrugen grössere Giftmengen.

Durch die Immunisierung mit dem auf diese Weise hergestellten Typhusgift wurden drei bemerkenswerte Erfolge erzielt: Zunächst war festzustellen, dass durch die Immunisierung ein latenter Mikrobismus in der Bauchhöhle der immunisierten Meerschweine geschaffen war, wenn lebende Keime injiziert wurden. Diese Immunität war erst nach mehreren Injektionen der Giftlösung zu beobachten. Weiter führte das durch Pepsin-Salzsäuredigestion dargestellte Typhusgift nach Gottsteins und meinen Versuchsergebnissen bei der Immunisation von Ziegen zu einer Immunität der injizierten Tiere, die sich sowohl gegen die virulenten Bazillen als auch gegen das in dieser Weise hergestellte Typhusgift selbst aussprach. Serumgaben von 0,05—0,1 ccm schützten gegen die fünffach letale Bakteriendosis, auch gegen die doppelte letale Giftdosis schützte das Serum meist in einer Menge von 0,1—0,05 ccm.

Ein Überblick über alle Versuche, die zur Herstellung eines Typhusgiftes mit antigenen Eigenschaften unternommen wurden, lehrt, dass es bisher nur gelang, bakterizide Qualitäten im Immunserum, das mit diesen durch verschiedene Methodik hergestellten Giften erhalten wurde, zu erzielen; eine echte antitoxische Immunität wurde nicht erreicht. Der Rückschluss, dass es sich in allen diesen Fällen um endotoxische Gifte im Sinne R. Pfeiffers gehandelt hat, ist demnach nicht abzulehnen. Dennoch geht aus den Versuchen von R. Kraus, aus Gottsteins und meinen Experimenten hervor, dass sich auch eine schwach wirksame antiendotoxische Quote in einem Typhusimmunserum vorfindet.

Es ist eine der wichtigsten Aufgaben der praktischen Immunitätsforschung, die Kräfte des tierischen Organismus kennen zu lernen, die eine Entgiftung der Endotoxine, einen Endotoxinabbau, bewirken.



Es muss als ein bemerkenswertes Verdienst von R. Pfeiffer und Bessau anerkannt werden, dass sie die Endotoxinentgiftung des infizierten Organismus zuerst näher in Angriff nahmen. Die Versuche der beiden Forscher sprachen dafür, dass es sich bei der Entgiftung des Typhusendotoxins um einen fermentativen Abbau des Typhusgiftes handelte, wobei das hochmolekulare, stark toxische Endotoxin in immer kleinere Bruchstücke zerlegt wird, die schliesslich nicht mehr toxisch sind. An diesem Vorgang des Giftabbaues beteiligt sich nun nicht nur ein vom Immunserum gelieferter spezifischer Antikörper, sondern auch eine Komponente des vergifteten tierischen Organismus.

Die Wirkungsmöglichkeit dieser letzten Komponente ist begrenzt, auch ein grosser Überschuss von Immunserum ist nicht imstande, den Giftabbau zu begünstigen, wenn die Komponente des Tierkörpers an ihrer Grenze angelangt ist. Es ist anzunehmen, dass diese Komponente im infizierten Tierkörper mit dem Komplement identisch ist. Denn von Pfeiffer und Bessau wurde festgestellt, dass diese Komponente sich in ihrer Funktionstüchtigkeit durch die Erzeugung einer aseptischen Entzündung wesentlich steigern liess. Auf der anderen Seite konnte sie gehemmt werden, so z. B. wenn sich während des Abbauvorganges intensive Präzipitationsvorgänge geltend machten oder auch wenn man künstlich ein präzipitierendes System einverleibt.

Das erste Stadium des Abbauprozesses des Typhuskeims ist sonach die mikroskopisch nachweisbare Bakteriolyse, die durch das Zusammenwirken von Bakteriolysin und Komplement bedingt ist. Nach diesem ersten Stadium werden weiterhin die toxischen, hochmolekularen Bestandteile des Bakterienprotoplasmas bis zu atoxischen Stoffen zerlegt.

Die Erfahrungen der praktischen Typhusserumtherapie sind zurzeit noch in ihren Ergebnissen recht widersprechende, so dass ein abschliessendes Urteil noch aussteht. Die verschiedene Wertigkeit der in Anwendung gebrachten Heilsera, der differente Charakter der einzelnen Typhusfälle kann für diese differierenden Ergebnisse verantwortlich gemacht werden.

Mit Hilfe von drei prinzipiellen Methoden gelang es, toxische Produkte aus pathogenen Keimen, so auch den Typhusbazillen, darzustellen. Zunächst kann durch die einfache Filtration von mit Keimen bewachsenen Kulturflüssigkeiten ein Gift nach Art der Gewinnungsmethode des Diphtherietoxins erhalten werden. Dann vermag die Behandlung der Keime mit chemischen Stoffen und endlich eine physikalische Gewinnungsmethode Gifte aus pathogenen Mikroben zu extrahieren. Alle diese Wege sind zur Gewinnung eines wirksamen Typhusserums beschritten worden. Man hat in subkutaner Injektion lebende oder abgetötete Typhusbazillen injiziert, später das gleiche Injektionsmaterial auch intravenös eingeführt; andere Forscher injizierten Bazillenextrakte, die in verschiedener Weise gewonnen waren, endlich wurden Bouillonkulturenfiltrate in steigenden Dosen den Versuchstieren eingespritzt.

Die Eigenschaften, die ein solches Typhusserum aufweist, sind recht mannigfacher Art. Das Agglutinationsvermögen des Typhusimmunserums ist ohne praktisches Interesse für kurative Zwecke. Das



antiinfektiöse Vermögen der Sera, d. h. der bakterizide und auch der opsonische Wert, steht im Mittelpunkt. Die bakterizide Kraft der Sera, die durch wiederholte Bazilleninjektionen gewonnen wurden, pflegt oft sehr hohe Werte zu erreichen; so schützten 0,001 ccm Serum ein Meerschweinchen gegen die gleichzeitig eingeführte 10—20fache tödliche Dosis. Wird das Serum in grösserer Menge nach der Kultur eingespritzt, so kann das Tier noch dann am Leben bleiben, wenn es schon Infektionserscheinungen aufweist. Die Zerstörung der Bakterien geschieht wohl grösstenteils auf dem Wege der Bakteriolyse, zudem ist eine bakteriotrope Wirkung des injizierten Serums sichergestellt. Die endgültige Vernichtung der endotoxischen Stoffe erfolgt dann wahrscheinlich im Sinne R. Pfeiffers durch die fermentative Komplementwirkung als eine Umwandlung des hochtoxischen Endotoxins in atoxische resorbierbare Substanzen. Nach dieser Anschauung würde eine genügende Komplementzufuhr den Endotoxinabbau beschleunigen. Ob eine antitoxische Quote im Typhusserum, das auf differente Art hergestellt wurde, vorhanden sein kann, ist noch nicht sichergestellt. Pfeiffer bestreitet den antitoxischen Gehalt dieser Sera entschieden, während andere Autoren, vornehmlich Kraus, Chantemesse, Besredka, Rodet, Macfadyen, Meyer und Bergell, Lüdke, einen mehr oder minder grossen antitoxischen Wert in den von ihnen dargestellten Seris vorfanden. Weitere Untersuchungen könnten erst über diese Frage endgültigen Entscheid bringen.

In der Praxis ist das von Chantemesse hergestellte Typhusserum ausgiebig verwendet worden. Bei 712 Erwachsenen, die an Typhus litten, hatte Chantemesse eine Mortalität von 3,7%. Als Ergebnis der Gesamtstatistik 1907 gab er eine Mortalität von 4,3% bei 1000 Patienten an. Zu bemerken ist, daß die Typhuspatienten von Chantemesse ausser der Seruminjektion noch mit den üblichen kalten Bädern behandelt wurden. Unverständlich bleibt jedoch die Angabe von Chantemesse, dass man nur wenige Tropfen (!) des Serums zur Einspritzung zu verwerten brauchte.

Nach Chantemesses Erfahrungen soll das Serum möglichst noch vor dem 8. Krankheitstage gegeben werden; der Einfluss der Serumbehandlung spricht sich im Absinken der Temperatur, in der Besserung des Allgemeinbefindens, Ansteigen der Leukozytenzahlen und des opsonischen Indexes aus.

Das von Rodet hergestellte Typhusserum wurde subkutan in Dosen von 1—8 ccm bei etwa 50 Kranken versucht. Mehr als drei Injektionen bei einem Erkrankten wurden nicht gemacht. Wurde das Serum Rodets frühzeitig, d. h. vor dem 11. Krankheitstage, angewandt, so wurde der Verlauf des Typhus günstig beeinflusst und die Krankheitsdauer abgekürzt. Bei späterer Anwendung war die Wirksamkeit sehr ungewiss.

Meyer und Bergell wandten ein von ihnen hergestelltes Serum in zwei schweren Typhusfällen an, die beide durch Einführung grosser Dosen (in dem einen Fall 60, im anderen 30 ccm Serum) geheilt wurden

Besredkas Serum wurde von Montefusco in Neapel verwertet. In 7 schweren Fällen, bei denen jede andere therapeutische Beein-



flussung unterblieb, wurde sofort nach der ersten Einspritzung eine Besserung des Allgemeinzustandes, des Verhaltens des Herzens, der Diurese beobachtet, während die Beeinflussung der Temperatur nicht konstant eintrat.

Das von Lüdke hergestellte Typhusserum war durch intravenöse Injektion von Typhusbazillen und dem durch Pepsin-Salzsäuredigestion erhaltenen Gift bei Ziegen gewonnen. Lüdke kam auf Grund der Behandlungsergebnisse bei 29 Typhuskranken zu folgenden Schlussfolgerungen: Das Serum muss frühzeitig genug injiziert werden, die Einspritzung muss intravenös oder wenigstens intramuskulär vorgenommen werden, und man muss zur Injektion grössere Serummengen nehmen oder an zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen kleinere Mengen injizieren.

Ich habe 7 Patienten im Beginne und auf der Höhe der typhösen Erkrankung mit einem nur durch Bazilleninjektionen gewonnenen Serum intravenös oder intramuskulär behandelt; in keinem einzigen Falle sah ich die akuten, deletären Zeichen einer Endotoxinvergiftung, wie sie Wolff-Eisner beschreibt; in einigen Fällen sank die Temperatur um 1,5—2,5°/$_0$ C, stieg aber dann wieder zur ursprünglichen Höhe an.

Die Ursache des Temperaturabfalls nach der Injektion des Typhusserums ist nach Lüdkes Ausführungen im wesentlichen in einer Giftneutralisation, in der Bindung der pyretogenen Substanz zu sehen. Die Temperaturerhöhung muss in den Fällen zur Norm zurückkehren, in denen zugleich mit der Giftbindung auch eine ausgiebige Vernichtung der Keime im Blut gelungen ist. Die Injektion des artfremden Serums an sich führte nur in Ausnahmefällen zu geringgradigen Temperatursteigerungen.

Die Registrierung der Temperaturverhältnisse bei der Serumanwendung bietet das objektivste Mass zur Kritik der Serumwirkung. Neben der Festlegung der Temperaturkurve besitzen wir noch in der Pulsbeobachtung und Pulszählung, in der Besserung des Allgemeinbefindens, dem Schwinden komatöser Zustände, der Abkürzung des Krankheitsverlaufs, der plötzlichen Zunahme der Harnmenge, der Verhütung von Komplikationen wertvolle Kriterien der Serumanwendung. Im allgemeinen konnte nach Lüdkes Feststellungen beobachtet werden, dass durch die intravenöse oder intramuskuläre Injektion des Serums eine Besserung des Allgemeinbefindens, ein Verschwinden zuvor konstatierter komatöser Zustände erzielt werden konnte.

Eine Darmblutung geringen Grades wurde bei den 29 Fällen Lüdkes zweimal beobachtet. In einem Falle, in dem es sich um eine akut einsetzende, allerschwerste Intoxikation handelte, gelang es, durch eine intravenöse Injektion von 30 ccm Serum den eingetretenen Kollaps sofort zu beseitigen. Gestorben war von den injizierten Fällen niemand; der Charakter der Erkrankung war nach der Injektion — ein Vergleich zu anderen, nicht injizierten Fällen — ein leichter.

Die Ergebnisse, die Lüdke bei der spezifischen Behandlung seiner Typhusfälle hatte, sind darin zusammenzufassen, dass in 14 Fällen, die frühzeitig (d. h. am 6.—12. Tage der Erkrankung) mit Serum

behandelt wurden, 10mal ein Temperaturabfall zu verzeichnen war. Diese Temperatursenkung trat in fast allen Fällen lytisch ein; die Entfieberung war in 3—5 Tagen beendet. Nur in 2 Fällen wurde ein direkt kritischer Abfall der Temperatur um 1,8° resp. 2,4° beobachtet, dem danach ein ganz kurzer Wiederanstieg der Kurven mit lytischer Senkung folgte. — Weniger deutliche Wirkungen musste das Typhusserum bei einer verspäteten Anwendung zeitigen. Die Ausstreuung der Bakterien ist in diesen Fällen schon eine ausgedehnte, die Giftdurchdränkung der Organe eine ausgiebigere geworden so dass eine Beeinflussung des Krankheitsprozesses weit schwieriger zu erzielen ist. Von 15 Fällen, die gegen Ende der 2. Krankheitswoche und noch später injiziert wurden, war 7mal ein objektiver Erfolg in einem lytischen Abfall der Temperatur festzustellen.

Von anderen objektiven Zeichen der einsetzenden Heilung und der Wirksamkeit der Serumtherapie wäre nach Lüdkes Befunden noch das Ansteigen des bakteriziden und des agglutinativen Titerwerts des Serums nach den Injektionen und ein langsameres Verschwinden der zuvor festgestellten Leukopenien zu erwähnen.

Es gelang jedoch nicht, durch die Serumtherapie auch das Auftreten von Rezidiven zu verhüten. Das mochte seine Ursache darin finden, dass es wohl unmöglich ist, durch das Serum die Bakterien in jedem Bakteriendepot beim Typhus zu erreichen und zu vernichten. Die Rezidive, die aber nach der Serumbehandlung beobachtet wurden, waren sämtlich leichter Natur.

Das von Kraus und Stenitzer hergestellte Typhusserum wurde von diesen Forschern selbst bei einer Typhusepidemie in Laibach mit günstigem Erfolge verwandt; auch Unger in Hermannstadt, Forssmann in Stockholm, Russ in Jassy, Band in Esseg, Gaupp in Dresden verwerteten das Wiener Serum mit anscheinend guten Erfolgen.

Geringere Erfolge als mit der Serumtherapie sind mit dem von Jez angegebenen Typhusextrakt erzielt worden. Von dem Gedanken Wassermanns ausgehend, dass die blutbildenden Organe als Entstehungsstätten der Immunkörper anzusehen sind, bereitete Jez aus Knochenmark, Milz und anderen Organen typhusimmunisierter Kaninchen einen Extrakt, der per os genommen angeblich Typhuskranke heilen sollte. Da der exakte Beweis für diese Annahme bislang nicht erbracht wurde, verdient das Mittel keine Beachtung.

Wie bei manchen anderen Infektionskrankheiten hat man auch beim Abdominaltyphus Versuche einer Behandlung mit Rekonvaleszentenserum unternommen. Zuerst verwandte Hammerschlag Rekonvaleszentenserum beim Typhus — ohne Erfolg. Ebenso berichteten über schlechte Resultate Pollack und Jez, v. Jacksch, während Weissbecker, Walger und Walker günstige Wirkungen gesehen haben wollen,

In der Theorie mussten dem typhösen Kranken durch ein Rekonvaleszentenserum grosse Mengen von Antistoffen zugeführt werden; die Untersuchungen von Stern und Korte ergaben z. B. bei Typhusrekonvaleszenten einen bakteriziden Titerwert von 1 : 4000 000. Königsfeld versuchte in jüngster Zeit das eigene Serum des an einer Infek-



tionskrankheit Erkrankten dem Infizierten einzuspritzen, nachdem die in diesem Serum vorhandenen Antikörper in eine wirksame Form übergeführt waren. Um die Antikörper in eine wirksame Form überzuführen, sollte es nach Königsfeld genügen, das Blut des Erkrankten zu entnehmen, zur Gerinnung zu bringen und das Serum absetzen zu lassen. Das Serum dürfte erst dann dem Erkrankten entnommen werden, wenn ein genügender Schutzkörperwert nachweislich war. Königsfeld hat so in 18 Typhusfällen täglich etwa 2,5—4 ccm Serum subkutan injiziert, bis das Fieber verschwunden war. Von diesen 18 Fällen wurden 14 in auffallend schneller Weise gebessert und geheilt. Die Besserung zeigte sich in einer Abkürzung der Fieberperiode, dem baldigen Aufhören des Koma und im wesentlichen in einer Abkürzung der gesamten Krankheitsdauer.

Die Beobachtungen Königsfelds sind nichts anderes als ein Versuch, die Autoserotherapie auch beim Abdominaltyphus wieder aufleben zu lassen. Es ist nicht einzusehen, weshalb das eigene Serum des Infizierten nicht in der Blutbahn selbst wirken soll, wo es zuerst in Kontakt mit den spezifischen Erregern kommt, dagegen bei der subkutanen Einspritzung eine Wirkung auf die Bakterien und ihre Gifte herbeiführen kann. Die klinischen Beobachtungen Königsfelds sind zudem zu wenig stichhaltig für den exakten Beweis, dass die Autoserotherapie in diesen Fällen wirklich den erwünschten Nutzen gebracht hat. Ebensowenig wie sich die Autoserotherapie bei der Pleuritis klinisch bewähren konnte, wird eine gleiche Therapie wie die Versuche mit Rekonvaleszentenserum bei Infektionskrankheiten Erfolge zeitigen können.

Bessere therapeutische Erfolge wurden in der jüngsten Zeit durch die Bakteriotherapie beim Abdominaltyphus erzielt. Damit rückte an die Stelle der expektativen, konservativen Therapie eine neue, spezifische Behandlungsmethode. Die Therapie der aktiven Immunisierung während der Typhuserkrankung wurde von Beumer und Peiper 1891, von E. Fränkel 1893 zuerst versucht, 10 Jahre später dann von Petruschky wieder aufgenommen. Obwohl damals schon günstigere Erfolge mit der Bakteriotherapie erzielt werden konnten, geriet die Methode wieder in Vergessenheit und erst in jüngster Zeit wurden diese therapeutischen Bestrebungen wieder ans Licht gebracht. Peiper hat noch kürzlich auf den Wert der von ihm zuerst angegebenen spezifischen Bakteriotherapie des Abdominaltyphus hingewiesen und durch einige neue Behandlungsversuche den günstigen Einfluss dieser Therapie wiederum bewiesen.

Als **Impfstoff** wurde zunächst die für prophylaktische Zwecke hergestellte Typhusvakzine verwandt, die durch Abtötung der Typhuskulturen in der Hitze gewonnen wird. Temperaturen von 52, 55, 56, 60 und 70 Grad wurden zur Abtötung angegeben. Aus den durch Hitze abgetöteten Typhusbazillen hat dann Fornet zur Vermeidung der oft eintretenden lokalen und allgemeinen Reaktionserscheinungen einen eiweissarmen Impfstoff durch Dialysieren hergestellt. Die gleichen



geringen Reaktionserscheinungen zeigten sich auch bei der Verwendung von nach Leishmann bei 52—53° abgetöteten Typhusbazillen.

Vincent gewann den Impfstoff einmal durch Autolyse von Typhusbazillen, andererseits durch längeres Schütteln der in Kochsalz aufgeschwemmten Kulturen mit Äther. Als Ausgangsmaterial verwandte Vincent eine polyvalente Vakzine, die durch Mischung verschiedener Typhus- und Paratyphusstämme gewonnen war. Diese polyvalente, mit Äther hergestellte Vincentsche Vakzine fand nicht nur zu Schutzimpfungszwecken, sondern auch in der Therapie die ausgedehnteste Anwendung.

Alle diese Vakzinearten bestanden somit im wesentlichen aus abgetöteten Typhusbazillen.

Daneben kamen als Vakzinepräparate auch lebende, jedoch abgeschwächte Typhusbazillen zur Anwendung.

Nach Besredkas Angaben wurde diese Abschwächung dadurch erreicht, dass die lebenden Keime durch Absättigung mit Typhusimmunserum vom Pferd und Stehenlassen im Brutschrank sensibilisiert wurden, das Serum durch Zentrifugieren entfernt und die gewaschenen Bakterien in Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurden. Ishikava benutzte zur Sensibilisierung das Serum von Typhusrekonvaleszenten (auf 10 Ösen junger Typhuskulturen 10 ccm Serum) und verfuhr im übrigen in der gleichen Weise. Die Verwendung von lebenden Typhusbazillen beim Menschen zur subkutanen oder gar intravenösen Injektion konnte schwerwiegende Bedenken aufkommen lassen. Besredka wies jedoch schon darauf hin, dass die Vakzination mit lebendem Virus in der humanen und der Veterinärmedizin (Vakzination gegen Blattern, Lyssabehandlung, Impfung mit Milzbrandvirus bei Tieren) vielfach ohne jede Schädigung ausgeübt wurde. Zudem konnte Besredka anführen, dass seine Erfahrungen bei der Schutzimpfung mit seinem lebenden Impfstoffe an mehr als 800 Menschen und bei fast doppelt soviel Einzelimpfungen die vollkommene Unschädlichkeit dieser Methode gelehrt haben. Bei allen diesen geimpften Personen konnten weder im Blut, noch in den Dejektionen und im Harn Typhusbazillen nachgewiesen werden. Somit war die Gefahr, dass auf diese Weise bei der Schutzimpfung Typhuswirte geschaffen werden, bestimmt nicht gegeben. Wie Liebermann und Acél fanden, besteht zwischen sensibilisierten und nicht sensibilisierten Antigenen in der Wirkungsweise, d. h. der Auslösung von Antistoffen, kein prinzipieller Unterschied.

Die **Applikationsweise** der Typhusimpfstoffe war zunächst ausschliesslich die subkutane Injektion. So verwandte Petrovich während des Balkankrieges die in der englischen Armee gebräuchliche Vakzine bei 460 Typhuskranken und stellte hierbei eine Mortalität von 2,9%, bei unter denselben Verhältnissen befindlichen, nicht mit Vakzine behandelten 220 Fällen eine Mortalität von 12,8% fest. Weil wandte den polyvalenten Impfstoff von Vincent an 14 Kindern mit einer Mortalität von 0% an, Variot sah bei 69 Kranken sehr gute Erfolge von der subkutanen Injektion der Vakzine,

Ardin-Delteil behandelte mit Negre und Rénand 57 Typhusfälle, hiervon 20 mit einer karbolisierten polyvalenten Vakzine aus



Typhus- und Paratyphusstämmen und 37 Fälle mit der Vakzine von Besredka. Bei der ersten Gruppe fanden sie eine Abkürzung der Krankheitsdauer von 32 auf 28 Tage, eine Mortalität von 15% und auffallenderweise eine nicht unbedeutende Zunahme der Rezidive, bei der zweiten Gruppe von 37 Kranken, die in dreitägigen Intervallen 1, 2 und 3 ccm der sensibilisierten Vakzine subkutan injiziert erhielten, konnten sie nur einen Todesfall und zwei Rezidive beobachten, die übrigen Fälle wurden geheilt, doch war die Heilungsdauer nicht wesentlich abgekürzt. Am günstigsten wirkte die Vakzination in den ersten 10 Tagen der Erkrankung, insbesonders auf das Allgemeinbefinden. Schädigende Wirkungen wurden niemals beobachtet. Boinet injizierte subkutan bei 54 Typhusfällen den Besredkaschen Impfstoff in steigenden und relativ grossen Dosen. Wurden die Fälle spätestens am 6. bis zum 10. Tage der Erkrankung injiziert, so war nach der zweiten oder dritten Injektion eine Besserung des Allgemeinbefindens, ein lytischer Temperaturabfall am nächsten oder am dritten bis vierten Tage, häufig allerdings erst nach grösseren Dosen, ferner eine Abkürzung der Krankheitsdauer zu beobachten. Die Mortalität betrug 7 von den 54 Fällen (etwa 13%), während bei unbehandelten Fällen in Marseille auf 313 geheilte 67 Todesfälle (= 22%) entfielen. Goldscheider und Aust verwandten die aktive Immunisierung mit dem Marxschen Typhusimpfstoff und fanden in einer großen Reihe von Fällen erfolgreiche Ergebnisse der subkutanen Einspritzung; erfolglose Injektionen wurden besonders bei hohen und mittelhohen Typhuskontinuen gemacht; eine mehr vorübergehende antipyretische Wirkung war wiederum in anderen Fällen festzustellen.

Weitaus bessere therapeutische Erfolge waren bei der **intravenösen Injektion** der Vakzine beim Abdominaltyphus zu verzeichnen. Argentinische Ärzte, vornehmlich J. Penna, injizierten die Vakzine (durch Hitze abgetötete Kulturen oder mit Alkali oder Äther behandelte Bazillen) intravenös; Dessy und seine Mitarbeiter spritzten zuerst eine kleine Dosis subkutan und dann intravenös eine Menge von 50—500 Millionen Keime ein. Zunächst stieg dann die Temperatur unter Schüttelfrost um 1—2° an, einige Stunden danach trat ein kritischer Temperaturabfall ein; das Allgemeinbefinden zeigte bedeutende Besserung und die Entfieberung war zumeist eine dauernde.

Ausführliche Angaben über die intravenöse Injektion von Vakzine beim Typhus liegen von S. Ichikava vor, der 87 typhöse Kranke mit durch Menschenserum sensibilisierter Typhusvakzine behandelte. Ein- oder zweimal wurde der Impfstoff intravenös injiziert in einer Menge von 0,5 ccm einer Aufschwemmung von 10 Ösen sensibilisierter Typhuskulturen in 100 ccm Kochsalzlösung mit 0,3% Phenolzusatz. Die Hälfte der Fälle von Ichikava heilte bei dieser Behandlung abortiv, bei den übrigen fiel das Fieber nach der Einspritzung ab und die Krankheitsdauer wurde ausserordentlich abgekürzt. Bemerkenswert ist, dass Ichikava das Typhusvakzin in 4 Fällen von Paratyphus B gleich gut wirksam fand. Ein weiterer Fall von Paratyphus B konnte durch Verwendung einer Paratyphusvakzine abortiv geheilt werden.

Von 82 Typhusfällen, die Ichikava intravenös injizierte, starben 9, von 5 Paratyphusfällen keiner. Da die Mortalität in dem betreffenden



Spital sonst stets etwa 30% betrug, war also durch die intravenösen Injektionen eine Minderung der Mortalitätsziffer (auf 11%) erreicht. Von Nebenwirkungen beobachtete Ichikava in einigen Fällen ein bis drei Tage nach der Injektion Darmblutungen, zweimal fand er eine Hämoptoe, einmal Nasenbluten und zweimal leichtere Hautblutungen. Bei 23 mit demselben Impfstoff subkutan injizierten Fällen war nur selten ein gleich guter Erfolg wie bei der intravenösen Applikation festzustellen.

24 Typhusfälle schwerer Natur wurden von Biedl im Beginn der zweiten Krankheitswoche bei hohem Fieber und schweren Allgemeinerscheinungen intravenös mit Vincentschem und Besredkaschem Typhusimpfstoff behandelt.

Von den 24 Fällen waren zwei Patienten bemerkenswert, bei denen nach der intravenösen Injektion der Vincentschen Vakzine eine unstillbare Nasenblutung und im Gefolge derselben der Tod eintrat; beide hatten zuvor schon über wiederholte Nasenblutungen zu klagen. Von den übrigen 22 Fällen wurden 11 mit dem Vincentschen und 11 mit dem Besredkaschen Impfstoff behandelt.

Unter den mit Vincentscher Vakzine behandelten Typhuskranken wurde die Applikation nur achtmal intravenös, dreimal subkutan ausgeführt. Von den drei subkutan behandelten Fällen war eine deutliche Wirkung der Behandlung nur in einem Falle, in dem am vierten Tag eine vollkommene Entfieberung erreicht war, zu verzeichnen. Von acht intravenös behandelten Fällen starb ein Patient in der dritten Woche an einer schweren Bronchopneumonie unter Herzinsuffizienzerscheinungen, die übrigen sieben Patienten wurden geheilt.

Bessere Erfolge wurden mit dem intravenös einverleibten Besredkaschen Impfstoff in 11 Fällen erzielt, die sämtlich geheilt wurden. Die klinischen Erscheinungen nach diesen intravenösen Injektionen waren kurz folgende: Eine Steigerung des Blutdrucks war nach den Injektionen nicht festzustellen. In direktem Anschluss an die Einspritzung trat eine schnelle Steigerung der Temperatur um 1—2° C auf; dieser rasche Temperaturanstieg vollzog sich meist unter starken Schüttelfrösten. In den folgenden drei bis sechs Stunden sank die Temperatur bis auf normale Werte, damit war zuweilen auch ein überraschendes subjektives Wohlbefinden eingetreten. Ein Temperatursturz mit Kollaps kam nicht zur Beobachtung.

Fälle mit mehr lytischer Entfieberung wurden nach Anwendung der kleineren Vincentschen Dosis beobachtet. Echte Rezidive will Biedl in seinen Fällen nicht festgestellt haben. Er kommt zu dem Schluss, dass durch die intravenöse Vakzinebehandlung, besonders mit dem Impfstoff von Besredka, eine deutlich ausgeprägte und in manchen Fällen geradezu unerwartet günstige Beeinflussung des Verlaufs von schwersten Typhen erzielt werden konnte. Als unbedingte Kontraindikation dieser Behandlungsmethode sieht Biedl Blutungen irgendwelcher Art an.

Übereinstimmend mit den Biedlschen Erfahrungen äussert sich A. v. Korányi, der in 29 Typhusfällen die nach der Vorschrift von Ichikava hergestellte Typhusvakzine benutzte. Er konstatierte bei 10 Patienten vorzügliche Erfolge, die in einer kritischen Entfieberung



und direkten Heilung bestanden, 7 mässige und 7 Misserfolge, bei denen ein günstiger Einfluss durch die Injektion nicht erkenntlich war. Schultz und Ditthorn behandelten intravenös eine kleinere Anzahl von Typhusfällen mit einem in Antiformin gelösten Antigen. Beide Autoren beobachteten dieselben, schon beschriebenen Symptome, die nach jeder intravenösen Injektion von Bazillen bei Typhuskranken auftreten. Die beigegebenen Temperaturkurven zeigten, dass sich in manchen Fällen eine rasche Besserung des typhösen Prozesses nach den Injektionen einstellte.

Eggerth berichtete über 43 Typhusfälle, die mit einmaliger intravenöser Injektion von Besredkavakzine in der Menge von 0,5—0, 1 ccm (250—500 Mill. Keime) behandelt worden sind. In 34 Fällen, die am 7. bis 16. Krankheitstag in die Behandlung kamen, war eine verblüffende Wirkung festzustellen. Nach spätestens 12 Stunden trat ein kritischer Temperaturabfall zur Norm ohne bedrohliche Erscheinungen auf. 31 Kranke blieben dauernd entfiebert, bei drei Fällen kam es nach etwa 14 Tagen zu Temperatursteigerungen infolge von Komplikationen, dann doch zur Heilung. Die zweite Gruppe von 8 Fällen wurde erst in der vierten bis fünften Typhuswoche bei bestehenden Broncho- oder Pleuropneumonien ohne Erfolg injiziert. Der 43. Fall — ein Typhus mit Pneumonie — starb drei Stunden nach der Injektion.

Rhein behandelte in den Seuchenlazaretten in Strassburg mit einer Aufschwemmung von abgetöteten Typhusbazillen bei intravenöser Injektion 33 Typhuspatienten. Eine vollkommen kritische Entfieberung wurde in 10 Fällen erzielt, und zwar neunmal nach einmaliger, einmal nach einer zweiten Einspritzung. Eine deutliche Beeinflussung der Temperaturkurven, d. h. eine langsamere Entfieberung in einem Zeitraum von 4—6 Tagen nach der Injektion, wurde in 16 Fällen festgestellt (13 mal nach der ersten und 3 mal nach der zweiten Injektion). Bei 8 Patienten war keine Einwirkung auf den Verlauf der Fieberkurve sichtbar, davon bei 2 auch nicht bei der zweiten Injektion. Bei drei Patienten, die bei der ersten Injektion gar nicht reagiert hatten, wurde bei der zweiten Einspritzung eine günstigere Wirkung erzielt. Bei den drei Paratyphus A-Fällen wurden Teilerfolge beobachtet.

Drei der injizierten Patienten starben: an Glottisödem, an zugleich aufgetretener Ruhr und einer von dieser ausgehenden Pelveoperitonitis, der dritte an Herzschwäche nach Bronchopneumonie. Irgend ein Zusammenhang zwischen Injektion und Todesursache war nicht festzustellen; ebenso wurden besondere Komplikationen bei den injizierten Patienten nicht beobachtet.

Um die Bedingungen zu studieren, unter denen ein Erfolg eintrat, wurden vor der Injektion folgende klinische Symptome geprüft: Palpable Milz, Diazoreaktion, Bronchitis, Roseolen, Leukozytenzahl, Eosinophilenzahl und Anwesenheit von Typhusbazillen im Blut. Irgendwelche Abhängigkeit des Eintretens eines Erfolges von einem dieser Symptome konnte jedoch nicht festgestellt werden. Die Diazoreaktion war so noch drei Tage nach der Entfieberung nachzuweisen; eine Steigerung der Eosinophilen trat bei kritischer Entfieberung schon am Tage nach der Injektion auf, trotzdem noch Leukopenie bestand. Die Zahl der vorausgegangenen Fiebertage und das Alter der Patienten (17—41 Jahre)



soll ebenfalls ohne Belang für den Erfolg der Injektion gewesen sein. Rhein sah in 48% der Fälle eine wesentliche Abkürzung der Fieberdauer, in 30% eine Heilung in zwei Tagen, ohne dass irgendwelche Schädigungen dabei zur Beobachtung kamen. F. Meyer kam bei seinen Versuchen einer spezifischen Typhusbehandlung zu dem Ergebnis, dass die Behandlung schwerer Typhen mit Impfstoffen (ätherisierten und sensibilisierten Bazillen) vornehmlich in späteren Stadien — während eine Selbstimmunisierung angebahnt, aber nicht hinreichend stark ist — gute Aussichten auf Erfolg habe. Er fand weiter, dass die Nachimpfung eben entfieberter Typhuskranker zur Vermeidung von Nachkrankheiten und Rezidiven von Bedeutung wäre.

Reibmayr verwandte als Impfstoff eine Aufschwemmung von frisch aus dem Blut gezüchteten Typhusstämmen und einem alten Laboratoriumsstamm; die Aufschwemmung wurde eine Stunde lang bei 53° C abgetötet, mit 1/2% Karbol versetzt und intravenös jedesmal 0,5—1,2 ccm injiziert. Nach der Injektion wurde wie auch von anderen Autoren ein Schüttelfrost von 1/2—3/4 Stunde Dauer beobachtet, dem ein Temperaturanstieg um 1—2° gewöhnlich folgte; danach setzte in 5—24 Stunden ein Temperaturabfall ein, der bald 37—35° C erreichte. Mit dem Temperaturabfall setzte ein starker Schweissausbruch ein. Blässe, subjektives Krankheitsgefühl, Erhöhung der Pulszahlen, Erniedrigung des Blutdruckes wurde während des Frostes beobachtet, danach war ein grosses Gefühl von Müdigkeit und Schwäche festzustellen. Irgendwelche bedrohliche Zustände kamen jedoch nicht vor.

Bei einigen Fällen setzte 1—2 Tage nach der Injektion vollkommenes Wohlbefinden ein; andere Fälle zeigten auffallende Besserung und eine niedrigere Fieberkurve im weiteren Verlauf. Die dritte Gruppe endlich verhielt sich fast völlig refraktär.

Fieberanstieg bis 40° trat auch bei fieberfreien Menschen und nicht Typhuskranken nach der Impfung auf. Bei manchen Fällen, bei denen die Reaktion ausgeblieben war oder die wieder Fieberanstieg zeigten, wurde die Injektion wiederholt. Im allgemeinen zeigten sich, wie dabei Reibmayr fand, von den Wiederholungen keine besseren Resultate; die erste Injektion war ausschlaggebend.

Das Wesen der kritischen Reaktion wurde nicht ergründet. Weder änderte sich die Leukopenie noch das für Typhus spezifische Leukozytenbild nach der Reaktion, auch der Agglutinationstiter erfuhr keine Änderung.

Die Besserung der Kranken betraf nicht allein das Fieber, sondern auch das Allgemeinbefinden. Die Benommenheit nahm ab, Appetit und Gewichtszunahmen setzten ein. Zur Milderung des starken Schüttelfrostes bewährte sich eine Chiningabe von 1 g eine Stunde vor der Impfung, ohne dass hierdurch die Wirkung des Impfstoffes beeinträchtigt erschien

Wenn man die einzelnen Typhusfälle, in denen intravenöse Injektionen von Typhusbazillen, anderen Keimen oder Albumosen gegeben wurden, genauer durchsieht, erkennt man, dass besonders die Typhusformen mit einer labilen Temperaturkurve und ältere Fälle mit schon absteigendem Fieber günstig beeinflusst wurden. Auch solche Typhuskranke, die gegen Typhus zuvor immunisiert waren, waren der



Heilung leichter zugänglich. Schwerste Fälle mit Kollapszuständen, hoher Pulsfrequenz, mit schweren Komplikationen, wie ausgedehnteren Pneumonien, scheinen auch durch die neue Typhustherapie nicht wesentlich besser beeinflussbar zu sein.

Die günstigste Prognose für den Erfolg der Behandlung besteht zu Beginn der Erkrankung, wo der Organismus noch kräftig genug ist, um die Schockwirkung der intravenös injizierten Vakzine auszuhalten, wo die Zerstreuung der Keime im Körper noch eine geringere ist und eine reichlichere Antikörperproduktion noch angeregt werden kann.

Dieselben eingreifenden Veränderungen im Temperaturverlauf konnten auch, wie R. Kraus und Mazza fanden, durch die intravenöse Injektion von anderen Bakterienarten, z. B. von Bact. coli in abgetötetem Zustand erreicht werden. Beide Forscher stellten an einigen hochfieberhaften Typhuskranken fest, dass auf die intravenöse Injektion einer Kolivakzine ebenso wie auf Typhusimpfstoff ein kritischer Temperaturabfall erfolgte. Der Temperaturabfall war oft mit einer raschen Abheilung des typhösen Krankheitsprozesses verbunden.

Die wenigen, tastenden Versuche von Kraus waren geeignet, das Problem der kritischen Entfieberung beim Typhuskranken genauer zu studieren, um die klinische Durchführung einer neuen, erfolgreichen Typhustherapie zu ermöglichen. Eigene Versuche ergaben, dass nicht allein abgetötete Kolibazillen, dass auch andere abgetötete pathogene Keime bei intravenöser Injektion die gleichen klinischen Erscheinungen beim Typhuskranken zeitigten. Es bedurfte nicht einmal abgetöteten bakteriellen Materials, um die Typhuserkrankung zu bessern und zu heilen, auch künstlich gewonnene Eiweissstoffe, insbesondere die Deuteroalbumose, ergaben bei der endovenösen Einspritzung überraschende Erfolge in der Behandlung meiner Typhuskranken. Von Biedl wurden Eiweissabbauprodukte ebenfalls zur Typhusbehandlung verwertet. Zur intravenösen Injektion eignete sich das Wittepepton in Ermanglung von hinreichenden Vorarbeiten bezüglich der Dosierung nicht. In zwei schweren Typhusfällen, in denen von mir eine 2-, resp. 4%ige Lösung von Wittes Pepton intravenös gegeben wurde, war kein Erfolg der Einspritzung zu verzeichnen. Das Histamin aber, das unter dem Namen Imido La Roche in den Handel gebracht, schon an einzelnen geburtshilflichen Kliniken zur Anregung von Uteruskontraktionen verwandt wurde, konnte ohne Gefahr bei Typhuskranken versucht werden. Biedl injizierte in drei Typhusfällen einmal diesen Stoff in einer Dosis von 0,5 mg und zweimal in der Dosis von 1 mg intravenös. Ausser einem vorübergehenden Hitzegefühl im Kopfe waren keine weiteren direkten Folgen wahrnehmbar; der erwartete Temperaturabfall trat nicht ein.

Koliinjektionen wurden von mir bei Typhuspatienten bislang in 12 Fällen ausgeführt; nach meiner Zusammenstellung und den mir bisher vorliegenden Angaben wurden Deuteroalbumoseneinspritzungen in 53 Typhusfällen gemacht.

Zur intravenösen Injektion wurde eine bei 52—54° C abgetötete Kolibouillon (1—2tägiges Wachstum) in der Menge von 1—1½ ccm stets verwandt. In je einem Falle wurden gleiche Mengen verdünnter



Cholera- und Paratyphus-B-Bouillon intravenös eingespritzt. Die Bakterienbouillon wurde stets mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, so dass 0,01—0,001 der Ursprungsbouillon zur Verwendung kam.

Die von Merck bezogene Deuteroalbuminose wurde zunächst in $2^0/_0$iger und $4^0/_0$iger, später in 5- und $8^0/_0$iger Lösung zu $1-1^1/_2$ ccm injiziert.

In einer früheren Arbeit waren von mir 22 Typhusfälle angeführt, in denen teils Bact. coli in abgetötetem Zustand, teils Deuteroalbumose intravenös injiziert worden war. Unter diesen 22 Fällen trat siebenmal eine kritische Entfieberung sofort nach der Einspritzung auf, an die sich die Heilung ohne weitere Komplikationen anschloss. In drei Fällen zeigte sich eine rasch absinkende Temperaturkurve, die in 2—3 Tagen nach der Einspritzung zur Norm zurückgekehrt war. Bei 9 Typhusfällen verzögerte sich der Abheilungsprozess insofern, als nach 5—11 Tagen (11 Tage nur in einem Falle) die Temperatur langsam abfallend sank. In drei Fällen endlich war überhaupt keine Wirkung der intravenösen Injektionen festzustellen, dabei trat in einem schwersten Falle von Typhussepsis der Tod ein. In 19 Fällen war somit eine günstige Beeinflussung des typhösen Krankheitsprozesses unzweifelhaft zu erkennen.

Im ganzen wurden von mir mit Einschluss der letzten Fälle 31 Typhuserkrankungen mit abgetöteten Kolibakterien und vornehmlich mit Deuteroalbumose intravenös injiziert. Von anderen Beobachtern wurden noch, soweit meine Erkundigungen bislang reichten, 38 Fälle von Abdominaltyphus mit Albumose intravenös injiziert. In der beistehenden Tabelle sind die Resultate der neuen Behandlungsweise des Typhus verzeichnet:

Intravenöse Injektion von abgetötetən Colibakterien (13 Fälle).

Kritische Entfieberung und sofortige Heilung	Heilung nach 2—3 Tagen	Deutlicher, lytischer Fieberabfall in 4—7 Tagen	Keine Wirkung	Summe
3	2	2	6	13

Intravenöse Injektion von Denteroalbunose (56 Fälle).

17	9	11	19	56

Es starben im Verlauf der typhösen Erkrankung — nicht infolge der Injektionen — drei Patienten, und zwar ein Typhuskranker an einer schwersten Typhussepsis, der viele Tage zuvor mit abgetöteten Kolikulturen behandelt war, und zwei Typhuskranke, die mit Deuteroalbumose behandelt waren, an schwerster Bronchopneumonie, resp. komplizierender Phlegmone.

Schädliche Nebenwirkungen, insbesondere auf das Herz, das Blut, die Nieren, wurden in keinem einzigen Falle beobachtet. Die direkten



Folgen der intravenösen Einspritzung der Albumose oder der abgetöteten Kolikulturen waren folgende: In der Regel trat $^1/_2$—1 Stunde nach der Einspritzung ein mehr oder minder heftiger Schüttelfrost auf, der im Durchschnitt $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden andauerte. Wirkliche schwere Kollapserscheinungen wurden dabei von mir bei genauer Beobachtung nicht festgestellt. Dem Schüttelfrost folgte ein schneller Temperaturanstieg um 1—2$^1/_2$° C, an den sich im Verlauf von wenigen Stunden (meist 4—8 Stunden) ein tiefes Absinken der Temperatur auf normale Werte anschloss. Zuweilen sank die Temperatur innerhalb von 5 bis 6 Stunden von 41,5° auf 36,5° C! Begleitet war diese Periode von heftigsten Schweissausbrüchen; eine bedrohliche Pulsverschlechterung oder irgendwelche andere bemerkenswerte körperliche Beschwerden konnten jedoch nicht festgestellt werden. Mit der einsetzenden Entfieberung war auch ein Sinken der Pulszahlen und eine stärkere Harnflut zu beobachten. Eine schädliche Nebenwirkung der intravenösen Einspritzung von Typhusbazillenextrakten, Kolibazillen und Albumosen war in dem öfteren Auftreten von Blutungen, die wie in den beiden Biedlschen Fällen selbst zu tödlichen Ausgängen führen konnten, zu sehen. Profuse, jedoch nicht tödliche Darmblutungen, stärkeres Nasenbluten konnte auch ich nach Albumoseninjektionen gelegentlich feststellen.

Von besonderer Wichtigkeit für die Deutung dieser entfiebernden Wirkung der Albumosen war die sorgfältige Aufzeichnung der klinischen Symptome wie der bakteriologischen und biologischen Befunde vor und nach der Injektion. Auf die Roseolen, die Milzschwellung, bestehende stärkere Diarrhöen hatte die Einspritzung kaum einen merklichen Einfluss; diese Zeichen verschwanden allmählich in den Tagen nach der kritischen Entfieberung. Puls, Atemzahlen, Temperatur, Benommensein besserten sich in den Fällen eines kritischen Temperaturabfalles schnell. Die Leukozytenzahlen änderten sich durch die Injektionen nicht; erst mit der völligen Abheilung des Typhusprozesses war auch eine Rückkehr zu normalen Werten zu finden.

Der Titerwert der Agglutinationskurven wurde durch die Einspritzungen nicht merklich beeinflusst; auch trat keine irgendwie erhebliche Steigerung der bakteriziden Schutzkörperwerte danach zutage.

Präzipitierende Reaktionskörper im Blutserum der behandelten Patienten gegenüber 0,1 % Deuteroalbumosenlösungen wurden einige Male nachgewiesen. Somit konnte die Entfieberung mit der sich anschliessenden Heilung des Typhus nicht auf eine schnellere und stärkere Antikörperbildung zurückgeführt werden.

Ich will über die Deutung der Wirkungsweise der „Albumosentherapie" beim Abdominaltyphus hier nur vorläufige Angaben mitteilen; meine weiteren Untersuchungen über diese nicht spezifische, aber sehr oft wirkungsvolle Typhustherapie werden darüber berichten. In vielen Fällen von Abdominaltyphus schwer verlaufenden Charakters fand ich eine Komplementabnahme. Nach Albumoseninjektionen fand ich die Komplementkonzentration im Serum von Tieren gewöhnlich erheblich gesteigert, was durch die Komplementzunahme gegenüber hämolytischen Ambozeptoren einwandfrei nachgewiesen werden konnte. Das Wesen der Wirkungsweise der Deuteroalbumose besteht somit in



einer Komplementsteigerung, die in Verbindung mit der durch das Antigen hervorgerufenen Ambozeptorenvermehrung eine Beschleunigung des bakteriolytischen Prozesses veranlasst.

Ob anaphylaktische Vorgänge bei der kritischen Entfieberung nach der Albumoseneinspritzung mitspielen, ist noch nicht sichergestellt. Tierversuche konnten allerdings zunächst diese Annahme nicht stützen. Die Spezifität der Bakterienanaphylaxie ist bei einzelnen Tierarten, besonders beim Hund, verwischt. Mit Typhusextrakten vorbehandelte Tiere zeigten Vergiftungserscheinungen auch auf die intravenöse Injektion von Ruhrgiftlösungen und umgekehrt. Somit trifft die strenge Spezifität, die für die Bakterienanaphylaxie für das Meerschweinchen gilt, für den Hund nicht zu — und höchstwahrscheinlich auch nicht für den Menschen. Für die Annahme einer den anaphylaktischen Erscheinungen nahestehenden schockartigen Wirkung der Albumosen spricht auch die sofortige Reaktion, die nachgewiesene Verzögerung der Gerinnbarkeit des Blutes (Biedl) und die nach den Injektionen von uns festgestellte Eosinophilie.

Jedenfalls steht fest, dass die künstlich herbeigeführte kritische Entfieberung beim Typhus eine ähnliche Wirkung im Gefolge hat, einer gleichen Deutung unterliegen wird, wie die pneumonische Krise: In beiden Krankheitszuständen tritt unter starkem Schweissausbruch ein rapider Temperatur- und Pulsabfall ein, auf den die Heilung erfolgt, ohne dass der anatomische Krankheitsprozess abgeheilt wäre. Roseolen, Milzschwellung, Diazoreaktion, Leukopenie, leichtere Darmerscheinungen wurden noch tagelang nach der Entfieberung nachgewiesen; der Allgemeinzustand, Puls, Atmung und Temperatur waren ganz wesentlich gebessert in den kritisch gebesserten Fällen — analog der kritischen Entfieberung bei den kruppösen Pneumonien.

Die Albumosentherapie schützte nicht vor dem Auftreten von Rezidiven; in allen Fällen waren diese Rezidive jedoch leichtester Natur, im allgemeinen milder und kürzer verlaufend als bei nicht derart behandelten Typhen. Bei der ausgedehnten Verbreitung der Typhusbazillen — Keimherde im Darm, ihre Ansiedlungen in der Milz, den Leberkapillaren, der Gallenblase, das Kreisen der Keime im Blut — kann durch eine ein- oder zweimalige Injektion der fieberherabsetzenden Albumosen eine anatomische Ausheilung nur beschleunigt werden. Neuerdings gab Szécsy an, dass bei subkutaner Injektion hoher Dosen der Besredkaschen Vakzine die Rezidive stark eingeschränkt werden können.

Die Kriterien für eine erfolgreiche Therapie des Abdominaltyphus finden wir in der Albumosentherapie und der intravenösen Injektion von bakteriellen Produkten (Typhuskeime wie andere Bazillenextrakte) erfüllt: Der Wert einer schnellen Entfieberung bei einem so langwierigen, konsumptiven Krankheitsverlauf wie dem Typhus liegt auf der Hand. Mit der raschen Entfieberung ging in etwa der Hälfte der Fälle bei der Albumosentherapie eine Abkürzung des Krankheitsprozesses, eine schnellere Abheilung der organischen Schädigungen einher.

Es kann nicht in jedem Typhusfalle eine so prompte günstige Beeinflussung mit der von mir angegebenen Therapie möglich sein; ich



habe selbst schon über drei schwere Fälle berichtet, in denen ein Erfolg der Albumosentherapie nicht zu verzeichnen war. Wir kennen eben keine Therapie mit 100% Heilungen.

Die Leitsätze für die praktische Verwertung der Albumosentherapie wie der intravenösen Injektionen bakterieller Produkte wären in kurzer Zusammenfassung diese: Je früher die intravenösen Injektionen gemacht werden, desto bessere und raschere Wirkungen lassen sich erzielen; eine Beeinflussung typhöser Prozesse in der 3.—5. Krankheitswoche bei kontinuierlichem Fieber tritt seltener ein. 5% bis 8% Aufschwemmungen von Deuteroalbumose zu 1—2 ccm; 0,3—0,5 ccm der Aufschwemmung einer 24stündigen Agarkultur mit 1/2% Karbol (Einstellung auf 100 000 000 Keime in 1 ccm) bei Verwendung bakterieller Stoffe eignen sich am besten zur Erzielung therapeutischer Erfolge. Subkutane Injektionen führen weitaus seltener zu einer abortiven Heilung des Typhus als intravenöse Einspritzungen. Bewirken zwei aufeinanderfolgende intravenöse Injektionen der Albumose keinen Temperaturabfall, so darf eine weitere intravenöse Injektion von bakteriellen Produkten versucht werden, die dann oft zu dem erwünschten Ziele führt. Kontraindikationen für die neue Typhustherapie sind Blutungen jeder Art und schwerere Störungen der Zirkulationsapparate.

Literatur.

1. Beumer und Peiper, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. II. 1887.
2. Chantemesse, Soc. de Biol. 1897 p. 96 und siehe Wolff-Eisner, Handb. der Serumtherapie [Rodet, Serotherapie bei Typhus].
3. Moreschi, Archiv per le Science Mediche 1905. Vol. XXIX.
4. Lagriffoul, Rodet und Wahby, Zentralbl. f. Bakt. 1904, Bd. 34.
5. Kraus und v. Stenitzer, s. Handb. der Technik u. Methodik der Immunitätsforschung. Jena, G. Fischer.
6. Macfadyen und Rowland, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34.
7. Besredka, Ann. de l'Inst. Pasteur, Juli 1905 und Semaine méd. Bd. 32. 1912.
8. Gottstein, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 94. Heft 3/4.
9. Lüdke, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 98. 1910 und München. med. Wochenschr. 1912. Nr. 17 und ebenda 1915. Nr. 10.
10. Meyer und Bergell, Med. Klinik 1906. Nr. 16 und Deutsche med. Wochenschr. 1903.
11. Hoffmann, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 13.
12. Pfeiffer und Bessan, Zentralbl. f. Bakt. Bd. LVI. S. 344.
13. Rodet, s. Wolff-Eisner, Handb. d. Serumtherapie.
14. Montefusco, Bull. de l'Inst. Pasteur 1908. Nr. 20.
15. Unger, s. bei Biedl.
16. Gaupp, Beitr. zur Klinik der Infektionskrankh. etc. Bd. II. 1914.
17. Forssmann, s. Biedl.



18. Russ, s. Biedl.
19. Band, s. Biedl.
20. Jez, Berlin. klin. Wochenschr. 1907 und Wien. med. Wochenschr. 1898. Nr. 19.
21. Hammerschlag, Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 30.
22. Pollack, Zeitschr. f. Heilk. 1896.
23. v. Jacksch, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1895.
24. Weissbecker, Zeitschr. f. klin. Med. 1897.
25. Walger, Zentralbl. f. innere Med. 1898. Nr. 37.
26. Walker, Journ. of Pathol. and Bact. Vol. 7. Nr. 4.
27. Königsfeld, München. med. Wochenschr. 1915. Nr. 8.
28. E. Fränkel, Deutsche med. Wochenschr. 1893.
29. Petruschky, s. bei Biedl.
30. Peiper, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 21.
31. Fornet, Ergebn. d. inneren Med. etc. Bd. XI. 1913.
32. Leishmann, s. bei Biedl.
33. Vincent, Zentralbl. f. Bakt. 47 (S. 56).
34. Ischikava, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther. Bd. 23. 1914.
35. v. Liebermann u. Acél, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 33.
36. Petrovich, Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 32.
37. Weil, s. bei Biedl.
38. Variot, s. bei Biedl.
39. Ardin-Delteil, Sem. méd. Bd. 32. Nr. 44.
40. Boinet, Ann. de l'Inst. Pasteur. Bd, 28. Nr. 5 u. 6.
41. Goldscheider u. Aust, München. med. Wochenschr. 1915. Nr. 13
42. J. Penna, s. bei Kraus u. Mazza.
43. Dessy, s. bei Kraus u. Mazza.
44. Kraus u. Mazza, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 31.
45. Kraus, Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 45.
46. Biedl, Prag. med. Wochenschr. 1915. Nr. 6.
47. v. Korannyi, Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 4.
48. Schultz u. Ditthorn, Med. Klinik. 1915.
49. Eggerth, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 5.
50. Rhein, München. med. Wochenschr. 1915. Nr. 13.
51. F. Meyer, München. med. Wochenschr. 1913.
52. Reibmayer, Ebenda 1915. Nr. 18.
53. Szécsy, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 33.



Die spezifische Behandlung der Hautkrankheiten.

Von Dr. Artur Schmitt,
Facharzt für Haut- und Harnkrankheiten in Nürnberg.

Die spezifische Behandlung der Hautkrankheiten führt in einer grossen Reihe von Fällen zu beachtenswerten Resultaten. Versuche in dieser Richtung erstrecken sich auf so ziemlich alle Erkrankungen der Haut, bei welchen spezifische Erreger bekannt sind und gezüchtet werden können. Soweit jedoch die krankhaften Veränderungen der Haut nur Teilerscheinungen einer Gesamtinfektion des Organismus sind, wie bei der Syphilis u. a. oder ausser der Haut auch andere Organe durch die Infektion ergriffen werden können, wie bei der Tuberkulose, der Aktinomykose u. a., müssen die Versuche und Ergebnisse einer spezifischen Behandlung an dieser Stelle unbesprochen bleiben.

Die übrigen durch spezifische Erreger veranlassten, auf die Haut und ihre Anhangsgebilde beschränkt bleibenden Erkrankungen zerfallen nach ihren Erregern in zwei scharf getrennte Gruppen. Es sind dies 1. die durch pyogene Bakterien hervorgerufenen, 2. die durch Fadenpilze verursachten Hautkrankheiten.

A. Durch pyogene Bakterien hervorgerufene Hautkrankheiten.

Hierher zu rechnen sind in erster Linie und in den therapeutischen Erfolgen fast ausschliesslich alle jenen Erkrankungen, bei welchen eine primäre oder sekundäre Infektion der Haut und ihrer Anhangsgebilde mit Staphylokokken vorliegt.

Therapeutisch können diese Erkrankungen auf zweierlei Weise spezifisch beeinflusst werden: 1. durch Injektion von Staphylokokkenvakzine und Anregung der Antikörperbildung auf dem Wege der Blutbahn, 2. durch örtliche Anwendung eines Kulturextraktes zur Anstrebung einer Gewebeimmunität der Haut.

Bei der Vakzination, d. h. der Einverleibung abgetöteter Bakterien empfiehlt sich am meisten eine autogene, d. i. eine von den Erkrankungsherden selbst gewonnene Vakzine. Sie verbürgt am ehesten einen Erfolg, da sie den Artverschiedenheiten und den Virulenzunterschieden



der spezifischen Erreger am besten Rechnung trägt. Wo die Verwendung autogener Vakzine aus äusseren Gründen nicht möglich ist, kann eine heterogene, d. i. eine von anderen Kranken gewonnene Vakzine benützt werden. Solche heterogenen Vakzinen befinden sich fertig im Handel. Es sind dies fast durchwegs sogenannte polyvalente, d. i. aus verschiedenen Kulturstämmen zubereitete Vakzinen. Durch diese Polyvalenz sucht man den Art- und Virulenzunterschieden der jeweiligen Erreger nach Möglichkeit gerecht zu werden.

Eine solche polyvalente Staphylokokkenvakzine ist das Opsonogen nach Wright-Strubell von der chemischen Fabrik Güstrow. Es ist in zwei Stärken vorrätig. Stärke 1 enthält 100 Millionen, Stärke 2 500 Millionen abgetöteter Staphylokokken im Kubikzentimeter. Das Sächsische Serumwerk Dresden liefert eine polyvalente Staphylokokkenvakzine mit 50—1000 Millionen Bakterien in einzelnen Röhrchen. Daneben befinden sich noch einige weitere Präparate im Handel.

Gleichzeitig sind Bestrebungen im Gang, noch wirksamere Vakzinen zu erhalten. So bereitet Engman Vakzinen aus Staphylococcus albus und hält sie für besser als die aus Staphylococcus aureus hergestellten Vakzinen. Renaud glaubt die Vakzine dadurch zu verbessern, dass er die Bakterien in der Emulsion durch Quarzlampenbestrahlung abtötet. Sellei und Wolfsohn empfehlen Vakzinen, welche ausser den abgetöteten Kokken auch die Filtrate lebender Impfstoffe enthalten. Die Wolfsohnsche Vakzine ist unter dem Namen Vivovakzine von der Kaiser Friedrich-Apotheke Berlin zu beziehen. Cohendy und Bertrand verwenden eine nach dem Verfahren von Besredka sensibilisierte Staphylokokkenvakzine. Strubell und Boehme stellten Tierversuche mit Partialantigenen an, indem sie aus dem Staphylococcus Eiweisskörper, Fettsäurelipoide und Neutralfette isolierten. Sie nehmen an, dass die Immunitätsverhältnisse gegen Staphylokokken ähnlich wie bei der Tuberkulose nach ihren verschiedenen chemischen Komponenten betrachtet werden müssen.

Diese Methoden befinden sich jedoch teilweise noch im Stadium des Versuches; teilweise sind die Erfahrungen nicht soweit abgeschlossen, dass sich die Überlegenheit der einen oder anderen Methode einwandfrei erwiesen hätte. Für die Praxis kommt man im allgemeinen mit dem Opsonogen und ähnlichen Vakzinen aus. Auf das Opsonogen beziehen sich auch die meisten Veröffentlichungen in der deutschen Literatur.

Die Anwendung des Opsonogens hat nach der Vorschrift von Strubell mit der Injektion von 50—75 Millionen Staphylokokken zu beginnen. In Pausen von mindestens 3 Tagen kann man allmählich bis zu 200, eventuell bis zu 500 und 1000 Millionen Keimen ansteigen.

Das Prinzip der Vakzination entspricht im wesentlichen dem Grundgedanken der aktiven Immunisierung; theoretisch hat die Einverleibung abgetöteter Staphylokokken ein gesondertes Interesse.

Bekanntlich nimmt Wright auf Grund seiner Untersuchungen Stoffe im Serum an, welche die Bakterien für die Leukozyten gewissermassen schmackhafter machen und daher die Phagozytose der Bakterien durch die Leukozyten steigern sollen. Diese Stoffe bezeichnet er als Opsonine. Die Bestimmung des Opsoningehaltes eines Serums gegen eine bestimmte Bakterienart gibt somit nach Wright einen zahlenmässigen



Ausdruck über den jeweiligen Antikörperbestand des Serums gegen die betreffende Bakterienart. Wright untersucht zu diesem Zwecke eine Reihe gesunder Sera und bezeichnet die Zahl, welche das Verhältnis der phagozytierten Bakterien zu den phagozytierenden Leukozyten angibt, als phagozytären Index. Dieser ist für gesunde Sera ziemlich konstant und bietet somit einen zahlenmässigen Ausgangspunkt, welchen man gleich 1 setzen kann. Umgekehrt ist der Opsoningehalt eines zu untersuchenden Serums für eine bestimmte Bakterienart normal, wenn der phagozytäre Index gleich 1 ist. Er ist dagegen krankhaft verändert, wenn er kleiner oder grösser ist als 1. Die krankhaften Veränderungen kommen nach Wright im opsonischen Index zahlenmässig zum Ausdruck. Dieser stellt das Verhältnis dar zwischen dem phagozytären Index eines zu untersuchenden Serums und dem phagozytären Index eines Normalserums (dieser gleich 1).

Der krankhaft veränderte Opsoningehalt eines Serums kann nun therapeutisch beeinflusst werden durch Einverleibung bestimmter Medikamente (Strubell u. a.), in spezifischer Weise durch parenterale Einverleibung abgetöteter Bakterien. Auf dieser spezifischen Beeinflussbarkeit baut sich die sogenannte Opsonintherapie auf. Nach Injektion abgetöteter Bakterien, sogenannter Vakzinen, zeigt der Opsoningehalt eines Serums Schwankungen, welche, graphisch dargestellt, Senkungen und Steigungen unterscheiden lassen, sogenannte negative und positive Phasen. Wie schon von der aktiven Immunisierung her bekannt ist, sinkt kurz nach Einverleibung abgetöteter Bakterien der Antikörpergehalt unter das vorher bestehende Niveau herab, steigt dann aber über dieses hinaus an. Auch diese Schwankungen können nach Wright im opsonischen Index festgestellt werden. Wright hat die Verwendung der Opsonintherapie zunächst von der jeweiligen Bestimmung des opsonischen Index abhängig gemacht. Es ist dies jedoch eine mühselige und zeitraubende Arbeit und ihre Verlässigkeit abhängig von der Technik des einzelnen Untersuchers. In die Praxis lässt sich deshalb diese Methode nicht einführen. Auch hat sich mit der Zeit herausgestellt, dass es genügt, nach den Grundsätzen der aktiven Immunisierung zu verfahren. Selbst Wright hält heute die Bestimmung des opsonischen Index nicht mehr in jedem Falle für unerlässlich.

Die zweite Methode spezifischer Behandlung von Hautkrankheiten, welche durch Staphylokokken hervorgerufen werden, besteht in der äusserlichen Anwendung eines Kulturextraktes am Sitze der Erkrankung und in deren Umgebung. Diese Methode ist bei Staphylokokkenerkrankungen der Haut von v. Wassermann in die Behandlung eingeführt worden und erstrebt eine örtliche Gewebeimmunität der Haut. Auf diese Weise sollen die Immunitätsvorgänge des erkrankten Gewebes gesteigert und die umgebende Haut zu einer Schutzimmunität angeregt werden. Dabei ist nach v. Wassermann diese histogene Immunität dauerhafter als die im Blut erzeugte Immunität.

Das Wassermannsche Präparat ist eine Staphylokokkenextraktgelatine, unter dem Namen Histopin — auch im Salbengemisch als Histopinsalbe — im Handel. Ein anderes Präparat, das Nepenthan, soll eine Wachsgelatine mit polyvalentem Staphylokokkenantigen sein.

Die Anwendung des Histopins erfolgt, indem man es täglich 1—2 mal



unter sanftem Druck auf die erkrankte Stelle und ihre Umgebung aufträgt und mittelst Mastisol u. dgl. ein Stück Köperstoff darüber fixiert (Bruck).

Die Wirkungsweise beider Methoden, der Einverleibung abgetöteter Bakterien und der kutanen Verwendung eines Kulturextraktes, ist keine einheitliche. Während man sich von der Vakzination theoretisch nur dort einen Erfolg versprechen darf, wo die Antikörper des Serums in ausreichendem Maasse an den Krankheitsherd gelangen können, ist von der Anwendung des Histopins nur eine Beeinflussung des Krankheitsherdes bis in die Reichweite der kutanen Resorption zu erwarten. Je nach dem Sitze der einzelnen Erkrankung in den verschiedenen Schichten der Haut können sich daher vom theoretischen Gesichtspunkt aus die beiden Methoden in ihrer Wirkungsweise ergänzen oder ausschliessen. In der Praxis finden sich freilich reichlich Übergänge, so dass es nötig ist, die Erfahrungen mit beiden Präparaten an den einzelnen Krankheitsbildern getrennt zu besprechen.

1. Die Impetigo.

entsteht durch Eindringen pyogener Kokken in die obersten Epidermisschichten. Die Erreger sind entweder Strepto- oder Staphylokokken. Während die Impetigo contagiosa und der Pemphigus neonatorum nach Jadassohn u. a. primär durch Streptokokken hervorgerufen werden, kommt die Impetigo staphylogenes primär durch Staphylokokken zustande. Bei allen diesen Formen ist für gewöhnlich die medikamentöse Behandlung einfach und wirksam genug, um eine spezifische Behandlung unnötig erscheinen zu lassen.

Von der Vakzination sind theoretisch kaum Erfolge zu erwarten, da der ganze Krankheitsprozess sich viel zu oberflächlich abspielt. Doch berichtet Odstrçil von Heilungen mit Vakzine.

Dagegen verspricht theoretisch die Verwendung des Histopins dort, wo es sich um Staphylokokkeninfektionen handelt, Erfolge. In diesem Sinne berichtet auch S. C. Beck. Er hat die besten Erfolge bei oberflächlichen Hautaffektionen und bei oberflächlicher Pustulosis und Impetigo (Heilungen in 1—2 Tagen) beobachtet. Freilich blieb in einigen Fällen von Impetigo die Histopinwirkung zweifelhaft. In solchen Fällen rät er die spezifische Behandlung abzubrechen und ein anderes Verfahren einzuleiten. In den erfolgreich behandelten Fällen scheint nach seinen Erfahrungen eine ziemlich lang anhaltende Immunität der behandelten Hautoberfläche gegen Staphylokokkeninfektionen eingetreten zu sein.

Ledermann hat von günstigen Erfolgen sowohl bei Impetigo staphylogenes als auch bei Impetigo contagiosa berichtet.

Joseph unterscheidet zwischen einer immunisierenden prophylaktischen und einer kurativen Wirkung des Histopins. Von der immunisierenden Wirkung hat er sich sowohl bei der Impetigo simplex, als auch bei der Impetigo contagiosa überzeugen können; in ungünstig verlaufenden Fällen sind stets Streptokokken nachzuweisen gewesen. Die kurative Wirkung der Histopinsalbe hat er in ungefähr 50 Fällen von



Impetigo contagiosa beobachtet; besonders empfiehlt er das Histopin in schwereren Fällen und bei schwereren Formen, so besonders bei der Impetigo contagiosa annularis.

2. Das Ekthyma und die Pyodermien

entstehen nach stärkeren mechanischen Läsionen durch Eindringen von Strepto- oder Staphylokokken in die oberflächlichen Schichten der Haut. Es kommt hier zu einem eiternden Substanzverlust und zu einer stärkeren Infiltration des Gewebsgrundes. Auch hier führt die medikamentöse Behandlung wohl durchwegs zum Ziele.

Mit der Vakzination will Engman gute Erfolge erzielt haben.

Mit dem Histopin lauten die Erfahrungen ähnlich wie bei der Impetigo. Neuerdings hat Bruck wieder sehr gute Erfolge veröffentlicht. Nach seinen Erfahrungen kürzt die Methode nicht nur die Behandlung erheblich ab, sondern verhütet auch die lästigen Neuinfektionen.

Einen diagnostisch nicht ganz klaren Fall beschreibt Lier. Es handelte sich um kleinste miliare Pusteln, besonders an Stellen mit resistenter Haut. Nach Platzen der Pusteldecke kam es zu Wucherungen vom Pustelgrunde aus. Aus den Effloreszenzen war Staphylococcus aureus zu züchten. Im Serum waren Agglutinine und Antikörper gegen die gleiche Bakterienart nachweisbar. Mit autogener Vakzine wurde der Fall wesentlich gebessert. Lier bezeichnet auf Grund der serologischen Ergebnisse und des therapeutischen Erfolges das Krankheitsbild als Staphylodermia vegetans.

3. Die Follikulitis

entsteht durch Eindringen pyogener Bakterien — und zwar handelt es sich nach den Untersuchungen von Bockhardt um Staphylokokken — in den Follikel eines langen Haares. Hier führt die medikamentöse Behandlung nicht immer zu den gewünschten Erfolgen, und selbst in Kombination mit Röntgenbestrahlungen werden Rückfälle nicht sicher vermieden. Es liegen deshalb auch reichliche Versuche mit der spezifischen Behandlung vor.

Mit der Vakzination berichten von guten Erfolgen: Gilchrist (mit Staphylococcus albus-Vakzine), Hyde, Mauté, Odstrçil (Heilung nach 2—3 Wochen mit etwa 3—5 Einspritzungen von Opsonogen), Renaut-Badet, Ritchie, Sellei, Shepherd, Shivdas, Synnott, Wentges (Opsonogen), Wolfsohn (Vivovakzine), Zieler (Opsonogen bei frischen Fällen), Zweig u. a. Weniger gute Resultate bekam mit Autovakzine Sellei; gar keinen Erfolg sah Bab. Savill hat teils erstaunliche Erfolge, teils völlige Misserfolge erlebt. Nach einer Zusammenstellung von Reiter ergab sich in 23% der Fälle Heilung, in 65% der Fälle Besserung und in 11% der Fälle keine Veränderung des Leidens. Die Ergebnisse sind somit bei der Vakzination keine einheitlichen. Es mag dies zum Teil mit der Art der verwendeten Vakzine und mit der Technik der Vakzination zusammenhängen, zum Teil durch die verschiedenen Formen der Erkrankung bedingt sein. So berichtet Zieler von günstigen Erfolgen besonders bei frischen Fällen (Opsonogen).



Nach Engman reagiert die akute Form der Follikulitis recht gut auf Stammvakzine, während die chronische Follikulitis autogene Vakzine verlangt. Da die spezifische Behandlung jedoch absolut harmlos ist und die anderen therapeutischen Massnahmen vielfach versagen, empfiehlt es sich, mit nicht zu hoch gespannten Erwartungen in jedem Falle einen Versuch mit der Vakzination anzustellen.

Von der Verwendung des Histopins will S. C. Beck bereits in kurzer Zeit ausnahmslos Heilungen beobachtet haben. Diese Resultate dürfen sicher nicht ohne Einschränkung verallgemeinert werden. Doch berichten Bruck, Joseph (bei oberflächlichen Follikulitiden) und Ledermann ebenfalls von günstigen Ergebnissen. Theoretisch ist von der prophylaktisch immunisierenden Wirkung des Histopins vielleicht mehr zu erwarten als von der kurativen Wirkung, wenn auf diese Weise die Neuinfektion bisher intakter Follikel vermieden werden kann.

Sichere Erfolge verbürgt keine der beiden Methoden, zu solchen werden wir nur kommen, wenn wir uns bei dieser Erkrankung nicht auf diese oder jene Methode beschränken, sondern die einzelnen, vor allem auch die nichspezifischen Behandlungsarten dem jeweiligen Fall entsprechend nebeneinander verwenden.

4. Die Furunkulose

entsteht durch Eindringen von Eiterkokken — nach Garré, Bumm und Bockhardt von Staphylokokken — entweder durch einen Haarbalg oder eine Talgdrüse in die tieferen Schichten der Haut. Die medikamentöse Behandlung und die chirurgischen Methoden führen nicht durchwegs zu befriedigenden Resultaten. Was die Behandlung erschwert und nicht sicher vermieden werden kann, sind vor allen Dingen die immer wieder auftretenden Rezidive, durch welche die Mehrzahl der Fälle charakterisiert ist. Hiergegen bietet die spezifische Behandlung neben anderen Methoden mehr Aussicht auf Erfolg.

Mit der Vakzinebehandlung berichten die meisten Autoren von günstigen Erfahrungen, so Bab (besonders bei chronischer Furunkulose), Beeman, Begg, v. Einsiedel (von 44 Fällen 37 geheilt, 7 gebessert), Engman, Feuerstein, Fried (Opsonogen), Gaskill, Gilchrist (Staphylococcus albus-Vakzine), Heise (Opsonogen), Jensen, Kjer-Petersen, Mallanah (Vakzine aus Staphylococcus aureus, citreus und Bac. pyocyaneus), Mauté (in mehr als 250 Fällen), Messerschmidt (Autovakzine), Odstrçil, Reiter, Renaut-Badet, Ritchie, Ross, Saalfeld (besonders in hartnäckigen Fällen), Savill, Sellei, Shepherd, Shivdas, Strubell, Mac Watters, Weinstein, Wentges (Opsonogen), Winter (56 Fälle mit Autovakzine), Wolfsohn (von 12 Fällen 10 geheilt, 2 gebessert), Zieler, Zweig u. a. Weniger gute Erfolge sahen Towle und Lingenfelter, sowie Weidenfeld; keinen Erfolg hat Riehl beobachtet. Die Resultate sind somit auch hier nicht absolut sicher. Oft hängt das Versagen der spezifischen Therapie an speziellen Momenten. So konnte Messerschmidt in einem Falle keinen Erfolg erzielen. Es handelte sich dabei um einen atrophischen Säugling mit chronischer Furunkulose. Hier scheint die Annahme berechtigt, dass infolge des atrophischen Zustandes der Organis-



mus auf die Vakzination nicht mit der Bildung von Abwehrstoffen reagieren konnte. In der Mehrzahl der Fälle ist jedoch eine Heilung oder eine Besserung zu erwarten. Aus einer Zusammenstellung der Veröffentlichungen von 18 verschiedenen Autoren berechnet Reiter an 303 Fällen 85% Heilungen, 11% Besserungen und nur 5% Versager. Somit ergeben sich mit der Vakzination bei der Furunkulose sehr beachtenswerte Resultate. Vielfach war dabei eine örtliche Behandlung nicht nötig; doch empfehlen v. Einsiedel u. a. bei reichlicher Nekrotisierung und Eiterbildung einen Einstich oder Einschnitt in den Furunkel oder ein Absaugen des Eiters.

Auch bei Diabetes tritt nach den Mitteilungen von Mac Donald und Fritze Heilung der Furunkulose ein. Miller wählte von den Staphylokokkenerkrankungen gerade solche, welche mit Glykosurie vergesellschaftet waren. Es gelang nach seinen Angaben in allen 4 Fällen neben der Grundkrankheit (Karbunkel mit Septikämie, Furunkulose) auch den Zuckergehalt des Urins zum Schwinden zu bringen.

Die Heilung der einzelnen Furunkel erfolgt unter Anwendung der Vakzine nach v. Einsiedel und Messerschmidt folgendermassen: in den ersten Tagen der Behandlung bilden sich eventuell noch neue Infiltrate aus, nach kurzer Zeit (6—8 Tage) schwellen jedoch die alten und neuen Infiltrate ab, werden weicher und oberflächlicher und verursachen weniger subjektive Beschwerden. Die Infiltrate werden resorbiert, vorhandene Nekrosen schmelzen zu einem kleinen Pfropf ein und werden spontan abgestossen. Die Nachschübe werden dabei seltener und hören schliesslich ganz auf. v. Einsiedel hat auch direkt am Krankheitsherde mit sehr deutlichem Erfolge injiziert.

Auch mit Histopin sind gute Erfolge verzeichnet, so von Beck, Bernstein, Bruck, Saalfeld u. a. Doch beziehen sich diese günstigen Erfahrungen in der Mehrzahl der Fälle auf kleinere Furunkel, während bei tieferen Furunkeln die Wirkung nicht eindeutig war. Ledermann empfiehlt daher bei grösseren Furunkeln nebenbei noch Inzision und Biersche Stauung. Joseph legt das Hauptgewicht auf die prophylaktisch immunisierende Wirkung, während er sich von der Heilwirkung der Histopinsalbe nicht überzeugen konnte. Er empfiehlt daher in der Hauptsache die Verwendung der Histopingelatine in der Umgebung des Erkrankungsherdes.

Eine besondere Stellung im klinischen Bilde nehmen die multiplen Schweissdrüsenabszesse des Säuglingsalters ein, für welche von Lewandowsky der Staphylococcus pyogenes als Erreger einwandfrei nachgewiesen worden ist.

Mit der Vakzination berichten Zieler und Wentges von guten Erfolgen, besonders insofern als die Rückfälle, welche die Behandlung äusserst erschweren, bald aufhören. Die chirurgischen Eingriffe können freilich bei entwickelten Schweissdrüsenabszessen nicht entbehrt werden. Weiterhin hatte v. Scily günstige Erfolge mit Autovakzine bei 30 Säuglingen. Auch die Erfahrungen von Wechselmann und Michaelis lauten befriedigend. Harriehausen berichtet über die Erfahrungen an der Heubnerschen Kinderklinik und bezeichnet die Autovakzination als eine ausgezeichnete, spezifisch wirksame, völlig ungefährliche und einfach anzuwendende Therapie, der keinerlei Kontraindikationen ent-

gegenstehen. Zur Erreichung eines schnellen Erfolges beginnt er mit Injektionen von 10 Millionen Keimen und steigt in 10 Einspritzungen mit Pausen von je 5 Tagen bis zu 100 Millionen an.

Mit Histopin erzielte Beck nur zweifelhafte Erfolge. Solche sind theoretisch auch nicht zu erwarten.

Bei den Achseldrüsenabszessen berichtet Messerschmidt von guten Erfolgen der Vakzination, ebenso Zieler, besonders insofern als die lästigen Rückfälle bald aufhören.

5. Abszesse und Phlegmonen.

Auch hier ist die spezifische Behandlung versucht worden. Von günstigen Erfahrungen mit der Vakzination berichten Mallanah, Shivdas u. a. Die Zusammenstellung von Strubell enthält 14 behandelte Fälle mit 12 Besserungen resp. Heilungen. Auch bei eiterigen Nagelerkrankungen sollen nach Mac Watters, Shivdas u. a. Erfolge erzielt werden. Da aber in diesen Fällen die chirurgische Behandlung kaum umgangen werden kann, ist die Wirkungsweise der spezifischen Behandlung nicht eindeutig festzustellen.

6. Die Akne vulgaris

entsteht auf seborrhoischer Grundlage durch Eindringen von Eiterkokken in einen Talgfollikel. Eine Reihe von Autoren nimmt dabei einen besonderen Bazillus als Erreger an und bereitet aus diesem Vakzine. Diese Aknebazillenvakzine hat in Deutschland bisher wenig Verwendung gefunden, dagegen liegen reichliche Erfahrungen mit Staphylokokkenvakzinen vor.

Die Behandlung der Akne hat 3 Momente zu berücksichtigen: 1. die pyogene Infektion, 2. die seborrhoische Grundlage der Haut und 3. die krankhafte Disposition des Organismus, welche zu diesem Zustande führt, soweit eine solche aufzudecken ist, sei es nun als Anämie, als Stoffwechselstörung usw. Wir werden uns deshalb nicht mit einer Behandlungsmethode begnügen können, und die spezifische Behandlung der Akne darf von vornherein nur als Unterstützungsmittel der anderen Methoden angesehen werden. Daraus erklärt sich, dass mit der Vakzination die Erfolge sehr unbeständig sind. Doch berichten von guten Erfolgen: Beck, Beeg, Brooke, Mac Donald, Engman (Aknebazillenvakzine bei Akne juvenilis), French, Gilchrist (Staphylococcus albus- und Aknebazillenvakzine bei knotiger Akne), Lassueur, Noeggerath, Odstrçil, Reiter, Roger-Smith (Aknebazillen- und Staphylokokkenvakzine), Ross, Saalfeld (in Fällen mit grossen harten Knoten, bei welcher Seborrhöe und Komedonen mehr in den Hintergrund treten), Savill (Aknebazillenvakzine), Schramek, Shepherd, Shivdas (Aknebazillen- und Staphylokokkenvakzine), Smiley (autogene Staphylokokken- und Aknebazillenvakzine), Strubell, Synnott (Aknebazillenvakzine), Mac Watters, Weinstein, Wentges (Opsonogen), Withfield, Western (Aknebazillen- und Staphylokokkenvakzine nacheinander), Wolfsohn, Zieler (in manchen Fällen von Akne) u. a. Besserungen sah Renaut-Badet; Mac Kee auch in einem Falle von Akne varioliformis. Weniger gute Erfolge hatte Odstrçil



bei schweren und ausgebreiteten Formen, Wolfsohn bei Akne faciei suppurativa und Ritchie mit gemischter Staphylokokken- und Aknebazillenvakzine. Sehr geringe Erfolge hatten Towle und Lingenfelter, sowie Sellei, welcher Autovakzine verwendete. Strubell fand dagegen aus einer Zusammenstellung von 112 Fällen in 107 Fällen Besserungen resp. Heilungen, er hält jedoch grosse Dosen für nötig. Nach einer Zusammenstellung von Reiter wurden von 141 Fällen 37% Heilungen, 54% Besserungen erzielt, während 8% unbeeinflusst blieben.

Es handelt sich also in der Mehrzahl der Fälle um eine günstige Beeinflussung durch die Vakzination, wenn auch ausgesprochene Heilungen nur in der Minderzahl erreicht werden. Zum Teil liegen die Misserfolge der Vakzination zweifellos daran, dass die verwendete Vakzine oft nur einen Teil der verschiedenen Krankheitserreger trifft oder dass die anderen Momente, welche zu der Erkrankung führen, nicht entsprechend therapeutisch berücksichtigt werden. Verschiedene Behandlungsvorschläge berücksichtigen wenigstens zum Teil diese Verhältnisse. So empfiehlt u. a. Whitfield gegen die Komedonen die Anwendung von Mikrobazillenvakzinen, ferner das Ausdrücken der Komedonen und Röntgenbehandlung; bei Eiterung empfiehlt er chirurgische Massnahmen, antiseptische Salben und Staphylokokkenvakzine. Morris und Dore glauben bei oberflächlichen Veränderungen mit geringer Pustulation Aknebazillenvakzine, bei tiefsitzenden furunkelähnlichen Pusteln Staphylokokkenvakzine empfehlen zu können. Aber auch aus diesen Bestrebungen geht hervor, dass die spezifische Behandlung allein in der Mehrzahl der Fälle nicht zum Ziele führt, sondern dass jeder Fall individuell behandelt werden muss. Im Rahmen dieser Behandlung spielt die Vakzination zweifellos eine Rolle. Dies beweisen z. B. die Ergebnisse von v. Einsiedel. Er sah bei Akne, soweit Staphylokokken in Betracht kommen, in manchen Fällen Heilung, mindestens aber beträchtliche Besserung. Am besten beeinflussbar sind nach seiner Erfahrung die schwersten Fälle von Akne. Die Knoten und Pusteln trocknen hier rasch ein, stossen sich los und die Infiltrate verschwinden. Die Nachschübe werden seltener und zeigen einen viel schnelleren Verlauf und gründlichere Verheilung.

Auch bei Jod- und Bromakne sind Erfolge mit der Vakzination verzeichnet (Saalfeld u. a.). Nach Strubell sind diese Erfolge darauf zurückzuführen, dass durch Einführung von Jod und Brom der opsonische Index gegen Staphylokokken herabgesetzt, infolgedessen die Disposition zur Entstehung einer Akne erhöht wird. Durch die Vakzination wird der opsonische Index wieder auf die Norm zurückgeführt, dadurch die Abheilung bestehender Akneknoten gefördert und die Veranlagung zur Entstehung neuer Akneknoten vermindert. In gleicher Weise beobachtete Strubell auch eine Herabsetzung des opsonischen Index bei Diabetes, während durch Einführung von Pankreon und Arsen der staphyloopsonische Index erhöht wurde.

Mit der Verwendung des Histopins in der Aknebehandlung berichtet Beck von Erfolgen. Joseph hat bei Akne, wenn sie mit Komedonen kombiniert war, keine Erfolge beobachtet. Nur bei akut auftretenden Aknepusteln hat er die Histopinsalbe und zur Vermeidung neuer Ef-



floreszenzen die Histopingelatine mit Erfolg verwendet. Im besonderen empfiehlt er das Histopin bei Akne varioliformis.

7. Das Ekzema impetiginosum

bekommt sein klinisches Gepräge durch Sekundärinfektion der ekzematös erkrankten Haut mit pyogenen Bakterien.

Auch hier ist die Vakzinebehandlung versucht worden. Erfolge hatten: Gilchrist, Odstrçil, Shivdas, Mac Watters, Wentges, Zieler u. a. Nach Engman wird durch die Vakzine nur die Eiterkomponente beeinflusst. Dies entspricht auch den theoretischen Erwartungen.

Das Histopin wird von Bruck und Joseph in gleichem Sinne empfohlen.

Bei einer weiteren Reihe von Hautkrankheiten sind in vereinzelten Fällen Erfolge mit der Vakzination berichtet. Wo solche eingetreten sind, erscheinen sie nur insofern wahrscheinlich, als durch die Vakzination ein Teilfaktor der Erkrankung spezifisch getroffen wird. So berichtet Wolfsohn von vorzüglicher Wirkung seiner Vivovakzine bei chronischen Ekzemen. Zweifellos wird hier in einer Reihe von Fällen die Erkrankung durch pyogene Bakterien weiter unterhalten resp. ihre endgültige Abheilung verhindert. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Lippenekzemen und perionychialen Ekzemen, bei welchen Joseph — allerdings neben sonstiger medikamentöser Behandlung — Erfolge von der Histopinsalbe sah. Er nimmt jedoch ebenfalls an, dass mit der spezifischen Behandlung nur die bakterielle Komponente getroffen wird. Mac Watters berichtet weiter von Erfolgen mit Staphylokokkenvakzinen bei Beingeschwüren und bei Karbolsäureätzgeschwüren. Auch diese Erfolge sind als Teilerfolge bei den durch Bakterien stark verunreinigten Geschwüren uns theoretisch noch verständlich. Schwerer verständlich sind uns die günstigen Ergebnisse, welche von der Vakzination bei pruriginösen Erkrankungen berichtet sind. So will Schichlo bei „Hautjucken auf toxischer Basis" Erfolge mit der Vakzination erzielt haben. Henderson und Murray empfehlen Streptokokkenvakzine bei Pruritus ani, sie selbst haben 32 Fälle mit Erfolg behandelt.

Sehr skeptisch wird man sich aber den Erfolgen gegenüber verhalten dürfen, welche Gilchrist von Staphylokokkenvakzine bei Erythema exsudativum multiforme und bei Pityriasis rosea berichtet.

Bei den Streptokokkeninfektionen der Haut, wenn man von dem Erysipel absieht, ist von der aktiven und passiven Immunisierung wenig berichtet, und die Erfolge sind nicht befriedigend ausgefallen (Alcock, Noeggerath, Wolfsohn u. a.).

Die Nebenerscheinungen, welche die Injektion der Staphylokokkenvakzine auslösen kann, sind zweierlei Art:

1. Die örtliche oder Herdreaktion. Sie ist von einzelnen Autoren mehrfach beobachtet worden. Am deutlichsten scheint sie bei der Furunkulose zutage zu treten, und besteht in Zunahme der Rötung und Vermehrung der Schmerzhaftigkeit. Die Erscheinungen gehen



innerhalb 24 Stunden wieder vorüber. Zu diagnostischen Zwecken eignet sich die Reaktion nicht, da sie zu unbeständig auftritt. Ausserdem ist die Diagnose wohl durchwegs klinisch zu stellen.

2. Die Allgemeinreaktion. Sie kann sich durch Unbehagen, Abgeschlagenheit, Müdigkeitsgefühl in den Gliedern, Ziehen und Schmerzhaftigkeit in den Gelenken und durch leichte Temperaturerhöhung (bis zu 38,0 und 38,8 [Winter u. a.]) äussern. Die Erscheinungen nehmen jedoch nie einen bedrohlichen Charakter an und gehen meist innerhalb 24 Stunden wieder zurück. Sie sind nach Strubell als Erscheinungen der negativen Phase aufzufassen. Winter glaubt, dass nach Auftreten von Allgemeinerscheinungen die Wirksamkeit der Vakzine eine bessere sei; die Erfahrungen von Alcock bestätigen diese Annahme nicht.

An der Einspritzungsstelle treten für gewöhnlich keine wesentlichen Beschwerden auf. Nur Wolfsohn beobachtete bei Anwendung seiner Vakzine nach den ersten Einspritzungen fast regelmässig Infiltrate, diffuse Rötungen oder abgegrenzte Erytheme. Diese gingen meist nach 12—48 Stunden wieder zurück. Zur Abszessbildung ist es dabei nie gekommen.

In seltenen Fällen sind nach der Einspritzung Hauterscheinungen beobachtet worden. Vielleicht sind diese aber wegen ihrer Harmlosigkeit und der Flüchtigkeit ihres Auftretens auch öfters übersehen worden.

Wentges berichtet in einem Falle von einem bläschenförmigen Exanthem nach Opsonogeninjektion. Häufiger wurden Hauterscheinungen von v. Einsiedel beobachtet. So sah er in einem Falle sechs psoriasisähnliche Effloreszenzen an der linken Schulter und am linken Oberarm, die schnell abheilten (700 Millionen Staphylokokken), in einem anderen Falle am Tage nach der Injektion von 200 Millionen Staphylokokken an der seitlichen Partie des Halses und hinter den Ohren etwa 20 kleine eigentümliche Bläschen, welche bald abheilten, in einem dritten Falle nach Erstinjektion von 100 Millionen Staphylokokken etwa 100 kleine zarte dicht gedrängt stehende Pusteln im Gesicht, am Rücken, Hals und an beiden Oberarmen, die rasch abheilten. Bei einem schweren Falle von Furunkulose beobachtete er nach Injektion von 700 Millionen Staphylokokken zahllose grosse Pusteln an den Armen, an der Brust, am Rücken und Hals, in einem anderen Falle nach 600 Millionen Staphylokokken etwa 30 kleine Pusteln auf dem Rücken, die in etwa 2 Tagen spurlos verheilt waren. Dreimal beobachtete er nach Opsonogen das Auftreten von brennendem und juckendem grossfleckigem Exanthem auf gedunsener Haut im Gesicht, das sich nach 24 Stunden wieder zurückbildete, einmal war das Exanthem von nachfolgender Schälung begleitet.

Ausserdem berichtet v. Einsiedel von einer häufig bemerkbaren beruhigenden und schlafmachenden Wirkung des Opsonogens, auch Wagner von Jauregg hat bereits auf die sedative bromähnliche Wirkung der Staphylokokkenvakzine aufmerksam gemacht.

v. Einsiedel hat auch eine Hebung des Ernährungszustandes und eine Beseitigung der Anämie beobachtet und möchte diese Beobachtung auf eine schnelle Bindung der Staphylotoxine zurückführen.





Fasst man die Ergebnisse der spezifischen Behandlung bei Staphylokokkenerkrankungen der Haut zusammen, so wird man behaupten dürfen, dass die Anwendung der Vakzine und des Histopins ohne jede Schädigung erfolgen kann. Kontraindikationen bestehen somit nicht. Zu Vorsicht bei der Vakzination rät Strubell nur bei schwerem Diabetes, während der Menses und gegen Ende der Gravidität. In therapeutischer Beziehung leisten beide Methoden in Unterstützung der anderen Behandlungsarten recht Gutes. Das Histopin empfiehlt sich vor allem bei oberflächlichen Staphylokokkenerkrankungen der Haut; seine Wirksamkeit in therapeutischer Beziehung lässt zwar nach, je tiefer der Sitz der Erkrankung ist, dagegen ist es geeignet, auch in solchen Fällen die umgebende Haut gegen Neuinfektionen zu schützen. Die Vakzinebehandlung leistet Günstiges besonders bei tiefgreifenden Staphylokokkeninfektionen der Haut; bei chronischer Furunkulose ist sie allen anderen Methoden überlegen insofern, als die Rückfälle dadurch am ehesten vermiedeu werden. Wenn auch nicht in allen Fällen ein absolut sicherer Erfolg zu erwarten ist, so bilden die beiden Methoden doch ein wirksames Unterstützungsmittel in der Behandlung einer ganzen Reihe hartnäckiger Hauterkrankungen, gegen welche unsere bisherigen Methoden nicht immer zu guten Resultaten geführt haben. In allen diesen Fällen empfiehlt sich zum mindesten ein Versuch mit der spezifischen Behandlung.

B. Durch Fadenpilze verursachte Hautkrankheiten.

An dieser Stelle müssen alle jenen Pilzerkrankungen der Haut unbesprochen bleiben, welche gleichzeitig andere Organe ergreifen können und dadurch den Charakter einer reinen Dermatose verlieren. Bei den reinen Dermatomykosen können wir zwei Gruppen unterscheiden: 1. die oberflächlichen Formen, bei welchen die Erreger ihren Sitz in den obersten Hornschichten der Haut haben, 2. die tieferen Formen, bei welchen die Erreger in die Tiefe greifen. Beide Formen unterscheiden sich nicht nur klinisch, sondern auch therapeutisch von einander. Die oberflächlichen Formen werden durch die medikamentöse Behandlung, welche auf eine Abstossung der obersten Epidermisschichten hinzielt, meist günstig, wenn auch oft nicht dauernd beeinflusst. Die tieferen Formen, besonders aber die Erkrankungen der Haare und Nägel, leisten der medikamentösen Behandlung, mag sie nun entzündungsfördernd oder antiparasitär wirken, hartnäckigen, oft unüberwindlichen Widerstand.

Die Versuche einer spezifischen Behandlung haben bisher nur bei der Trichophytia profunda zu praktisch verwertbaren Resultaten geführt.

Die ersten Versuche in dieser Richtung sind von Neisser und Plato angestellt worden. Sie haben aus den Pilzleibern einen Stoff „Trichophytin" extrahiert und durch subkutane Injektion eine spezifische Reaktion allgemeiner und örtlicher Art bei Kranken mit tiefen Trichophytien beobachten können. Truffi hat diese Beobachtungen bestätigt und ebenso wie die beiden anderen Autoren auch eine gewisse therapeutische Wirkung an den Erkrankungsherden festgestellt. Die Tierversuche Citrons führten dagegen zu negativen Resultaten. Erst die Untersuchungen von Bloch und späterhin von Bruck, Bruhns, Ja-



dassohn, Lombardo, Prytek u. a. haben Ergebnisse gezeitigt, welche unser Verständnis über die biologischen Vorgänge bei Pilzerkrankungen der Haut wesentlich bereichert haben und den allerdings beschränkten Wert der spezifischen Behandlung in diesen Fällen erkennen lassen.

Als wichtigstes Ergebnis dieser Untersuchungen, welche noch keineswegs als abgeschlossen gelten können, hat sich zunächst herausgestellt: Mit den Kulturfiltraten der spezifischen Erreger können durch Applikation auf die Haut an bestimmten Pilzerkrankungen leidender Individuen spezifische Reaktionen ausgelöst werden.

Der Ausfall der Reaktion ist dabei in erster Linie abhängig von der Art der Pilzerkrankung des betreffenden Individuums. Zwar tritt nach Bruck und Kusunoki die Reaktion nicht nur bei tiefen Trichophytien, sondern auch beim Favus mit Favin und selbst bei den oberflächlichen Trichophytien auf. Doch ist bei der tiefen Trichophytie die Art der Reaktion eine viel intensivere. Nach dem übereinstimmenden Urteil sämtlicher Autoren ist jedoch die Reaktion nur bei tiefen Trichophytien konstant und deutlich zu erwarten; während bei den oberflächlichen Formen die Reaktion fast durchwegs negativ ausfällt.

In zweiter Linie ist der Ausfall der Reaktion von der Anwendung des Impfstoffes abhängig. Diese kann in verschiedener Weise erfolgen: 1. durch Einreibung in die Haut (Moro), 2. durch intradermale oder kutane Applikation (Pirquet) und 3. durch subkutane Injektion (Mantoux). Selbst mit den gleichen Methoden sind von den verschiedenen Autoren nicht durchwegs gleichlautende Resultate erzielt worden. Die Einreibung nach Moro löst nach den Beobachtungen Blochs und Lombardos örtliche Reaktionen aus. Kusunoki hat dagegen durch Einreibung von 10% Trichophytin und 10% Trichophytonpulversalbe keine Reaktion erhalten.

Die intradermale oder kutane Applikation nach Pirquet gab Bruck und Kusunoki niemals positive Resultate, gleichgültig ob eine oberflächliche oder tiefe Trichophytie vorlag. Dagegen beobachteten Bloch und Massini, sowie Amberg und Lombardo positive Pirquetreaktionen. Bloch hält diese Methode sogar für die empfindlichste.

Mit der intrakutanen Methode, d. h. mit der Injektion von 1 bis 2 Tropfen unter die Epidermis, erzielten Bloch, Bruck und Kusunoki u. a. positive Resultate, und zwar ist die Reaktion nach Kusunoki um so stärker, je älter das Trichophytin und je grösser die injizierte Menge war. Mit dieser Methode haben somit die meisten Autoren eine positive Impfreaktion erhalten.

Die Verschiedenheit der einzelnen Ergebnisse, welche an dieser Stelle nicht alle aufgeführt werden konnten, erklärt sich somit zum Teil aus der Verschiedenheit der Erkrankung, zum Teil aus der Verschiedenheit der Methode und schliesslich aus der verschiedenen Stärke des Ausgangsmateriales für den Impfstoff.

Wo aber die Reaktion auftritt, ist sie nach den vergleichenden Untersuchungen der Autoren durchaus spezifisch. Zwar entsteht nach Bruck und Kusunoki auch bei Gesunden eine leicht entzündliche Rötung der Injektionsstelle. Diese ist aber wesentlich geringer als bei



Kranken. Bloch legt daher der Reaktion in praktisch diagnostischer Beziehung denselben Wert bei wie den analogen Erscheinungen bei der Tuberkulose.

Die einmal erworbene Reaktionsfähigkeit der Haut hält nach den Untersuchungen von Bloch jedoch sehr lange an und bleibt bestehen, auch wenn die Erkrankung als solche längst abgeheilt ist. Amberg hat z. B. in einem Falle eine Reaktion beobachtet, welche auffallenderweise erst nach 8 Tagen eintrat. In diesem Falle lag eine Trichophytieerkrankung 29 Jahre zurück.

Der positive Ausfall der Reaktion besagt somit nur, dass der betreffende Organismus eine entsprechende Infektion einmal durchgemacht hat, dagegen beweist er nicht, sofern keine Herdreaktion eintritt, dass die momentan vorliegende Erkrankung in die Gruppe der Dermatomykosen gehört. Praktisch ist diese Einschränkung nicht von übergrosser Bedeutung, da die klinischen Methoden in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose zweifelsfrei stellen lassen.

Die Reaktion besteht nach Bloch in einem entzündlichen Knötchen, in Infiltration und Exsudation bis zur Blasen- und Nekrosebildung an der Stichstelle, in regionärer aseptischer Lymphangitis und Lymphadenitis und als Folge der Resorption in Allgemeinerscheinungen wie Fieber bis zu 40° und darüber, Zunahme der Pulsfrequenz, Schüttelfrost, Kopfweh, Unwohlsein, seltener Milz- und universelle Lymphdrüsenschwellung und sehr deutlichen entzündlichen Reaktionen am Krankheitsherd (Herdreaktion). Diese Erscheinungen gehen nach einigen Tagen zurück. Bloch beobachtete somit auch deutliche Reaktionen am Krankheitsherd, während es bei den Fällen von Bruck und Kusunoki mit intrakutanen Injektionen von 0,5 ihres Trichophytins, verteilt auf den Oberarm, weder bei tiefer noch bei oberflächlicher Trichophytie zu einer ausgesprochenen Herdreaktion kam.

Aus den bisherigen Ergebnissen schliesst Bloch, „dass nach jeder tieferen Infektion mit pathogenen Dermatomyzeten eine Umstimmung der Haut erfolgt, welche durchaus spezifisch ist und sich lediglich gegen das in den Pilzzellen enthaltene Endotoxin richtet". Dieses kann nach Bloch je nach der Natur des Erregers ein Trichophytin, ein Favin, ein Sporotrichin usw. sein.

Die Endotoxine der lebenden Pilzzelle sind nach den Untersuchungen von Bloch aus zwei Bestandteilen zusammengesetzt, von denen jedoch nur der eine „koktostabile" in dem Impfstoff „Mykin" enthalten ist. Auch dieser leidet nach den Untersuchungen von Kusunoki durch Erhitzen auf 56° in seiner Wirksamkeit. Während nun die gesunde Haut nur auf die gleichzeitige Einwirkung beider Bestandteile, wie sie nur in den Endotoxinen der lebenden Zelle enthalten ist, zu reagieren vermag, vermag die einmal erkrankt gewesene und somit spezifisch umgestimmte Haut auf den koktostabilen Bestandteil allein, wie er im Mykin enthalten ist, zu reagieren. Freilich lässt Bloch die Frage offen, ob es bei dieser Reaktionsfähigkeit sich um qualitative oder quantitative Unterschiede zwischen der gesunden oder umgestimmten Zelle handelt.

Ebenso ist die Frage nicht gelöst, auf welche feineren biologischen Vorgänge sich die Umstimmung der Haut gründet. Die Untersuchungen



von Bloch u. a. legen nun den Schluss nahe, dass sie nicht an die Körpersäfte gebunden ist.

Sie ist nach Bloch passiv nicht übertragbar und auch künstliche aktive Immunisierung gelang nicht. Auch die Komplementablenkungs- und Präzipitationsversuche von Kusunoki ergaben nur unsichere Resultate. Wahrscheinlich handelt es sich um eine histogene, d. h. zelluläre Umstimmung, welche an sogenannte sessile Rezeptoren gebunden ist.

Bloch hat hierfür den Nachweis folgendermassen zu erbringen versucht. Er verpflanzte das Hautläppchen eines trichophytie-allergischen Menschen auf ein granulierendes Ulcus eines normalen Menschen und konnte feststellen, dass das Läppchen eine Zeitlang noch deutlich auf Trichophytin reagierte.

Die einmal umgestimmte Haut besitzt aber nicht nur die Fähigkeit, gegen die betreffenden Impfstoffe, sondern auch gegen die lebenden Pilze selbst zu reagieren. Die Folge davon ist, wie die Beobachtungen von Bloch, Prytek u. a. zu bestätigen scheinen, dass es bei Neuinfektion zu einer frühzeitig einsetzenden lebhaften Entzündung kommt, durch welche die Pilze eliminiert werden. Die eigentliche Erkrankung verläuft daher mehr oder minder abortiv, je nach dem Grade der vorhandenen Reaktionsfähigkeit. Es sind somit nach Bloch in diesem Falle Allergie und Immunität identische Vorgänge, welche nur begrifflich von verschiedenen Seiten angesehen sind. Hierdurch aber gewinnen diese Vorgänge für die Therapie ihre Bedeutung. Es wird nämlich hiermit die Frage in den Vordergrund gerückt, ob es nicht gelingt, durch Anregung der Allergie auch die bereits erkrankte Haut zu stärkeren Entzündungsvorgängen anzuregen und damit den Krankheitsherd therapeutisch zu beeinflussen.

Die Untersuchungen von Neisser und Plato, später die von Truffi und schliesslich die von Bloch u. a. m. haben gezeigt, dass mit der Applikation des Mykins auch therapeutische Beeinflussungen möglich sind.

Über die Anwendungsart ist noch keine Einheitlichkeit erzielt. Bloch verwendet das Mykin teils in subkutanen Injektionen, teils intradermal, teils kutan als Euceringemisch. Einige Male hat er auch direkt die durch Hitze abgetöteten Pilzleiber eingerieben, in anderen Fällen den Impfstoff in und um den Krankheitsherd selber eingespritzt. Bruck und Kusunoki verabreichen das Mykin intrakutan. Stein verwendet es intradermal oder kutan als Euceringemisch.

Auch die Ergebnisse der Behandlung sind noch sehr verschieden, je nach der Art des verwendeten Mykins, nach der Art der Anwendung und nach der Form der Erkrankung. Das Studium der biologischen Vorgänge hat bereits ergeben, dass wir nicht nur klinisch, sondern auch vom biologischen Standpunkt aus die tiefen von den oberflächlichen Formen der Pilzerkrankungen trennen müssen. Es steht somit auch zu erwarten, dass in den therapeutischen Erfolgen diese Trennung deutlich zutage tritt.

I. Oberflächliche Formen der Pilzerkrankungen der Haut.

Hier sitzen die Pilze in den obersten Schichten der Epidermis, während sie die tieferen Schichten und die Haare verschonen. Die Krank-



heit verläuft deshalb klinisch ohne nachweisbare Entzündungserscheinungen und wird jeweils durch eine medikamentöse Behandlung, welche auf Abstossung der oberen Epidermisschichten gerichtet ist, günstig beeinflusst. Eine stärkere biologische Wechselwirkung zwischen lebender Zelle und Parasit kommt nicht zustande. Geringere Grade einer Umstimmung der Haut sind zwar bei der Trichophytia superficialis beobachtet, auch hat Kusunoki Temperatursteigerungen bis zu 37,2 berichtet; jedoch tritt die Reaktion nur schwach und inkonstant auf. Von Immunitätsvorgängen kann somit kaum die Rede sein. Dadurch erklärt sich auch, dass diese Formen leicht zu Rückfällen resp. Neuinfektionen neigen,

Hierher gehören die Trichophytia superficialis, die Pityriasis versicolor und das Erythrasma. Bei den beiden letzten versagt nach Bloch, Lombardo u. a. die spezifische Behandlung vollständig. Bei der Trichophytia superficialis sahen Bruck und Kusunoki in einem Falle eine deutliche, aber unvollkommene Rückbildung, in einem zweiten Falle keinerlei Beeinflussung. Stein empfiehlt hier die Anwendung einer hochprozentigen Trichophytinsalbe.

Nach den bisherigen Beobachtungen ist somit eine spezifische Beeinflussung der oberflächlichen Pilzerkrankungen der Haut nicht zu erwarten.

II. Die tiefen Formen der Pilzerkrankungen der Haut, die Pilzerkrankungen der Haare und der Nägel.

Bei diesen Formen dringen die Pilze in die tieferen Lagen der Hornschicht der Haut oder in die Haare und die Nägel ein. Wo sie ihren Sitz in Anhangsgebilden der Haut haben, die wie die Haare und Nägel infolge ihrer anatomischen Beschaffenheit eine Wechselwirkung zwischen Organismus und Parasit in biologischer Beziehung so gut wie ausschliessen, ist auch hier kein Erfolg der spezifischen Behandlung zu erwarten. Dem entsprechen auch die praktischen Erfahrungen beim Favus, bei der Mikrosporie, bei der endotrichen Trichophytie der Kinder und bei den Onychomykosen. Bei allen diesen Erkrankungen versagt nach Bloch, Lombardo u. a. die spezifische Behandlung vollständig.

Anders verhält es sich bei der tiefen Trichophytie und bei dem Kerion Celsi. Hier bildet nach Bloch die spezifische Behandlung zusammen mit der medikamentösen Behandlung, welche auf Förderung der Entzündung bedacht ist, das rascheste und sicherste Verfahren. Auch Hoffmann und Stein sahen bei tiefer Trichophytie therapeutische Erfolge, ebenso berichten Bruck und Kusunoki von guten Resultaten. In gleichem Sinne sprechen die Erfahrungen anderer Autoren. Zwar stehen auch hier die Versuche noch im Anfangsstadium und die Erfahrungen sind noch nicht sehr reichliche; doch verspricht die Verbesserung der Methode nicht nur bessere Ergebnisse, sondern auch weitere Verbreitung der spezifischen Behandlung bei den tiefen Trichophytien.

Die Nebenerscheinungen, welche die spezifische Behandlung der Pilzerkrankungen hervorruft, sind harmloser Natur und decken sich

mit den örtlichen und allgemeinen Reaktionserscheinungen. Schädigungen sind nicht beobachtet worden.

Fasst man die Ergebnisse der spezifischen Behandlung bei den Pilzerkrankungen der Haut zusammen, so ergibt sich, dass therapeutisch Erfolge nur bei den tiefen Trichophytien erzielt worden sind. Dagegen werden die Pilzerkrankungen der Nägel, der Haare und die oberflächlichen Trichophytien nicht oder kaum in praktisch verwertbarer Weise beeinflusst.

Immerhin leistet hiermit die spezifische Behandlung in einer Reihe von Fällen, die unseren bisherigen Behandlungsmethoden oft hartnäckigen Widerstand entgegensetzten, wertvolle Dienste.

Quellennachweis.

1. **Abraham**, Roy. Soc. of Med. 27. I. 1914. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1022.
2. **Adami**, The Journ. of the Amer. med. Ass. 11. VI. 1910. Ref. Archiv f. Derm. Bd. 105, S. 323.
3. **Alcock**, Lancet 26. IV. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1955.
4. **Allen**, The Journ. of Vacc. Ther. Januar 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1109.
5. **Derselbe**, Die Vakzinetherapie, ihre Theorie und praktische Anwendung 1914.
6. **Amberg**, Journ. of exp. Med. 1910. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 1911. Bd. 48, Nr. 10 u. 11.
7. **Arinkin und Schneider**, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 5.
8. **Axamit und Tsuda**, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 35.
9. **Bab**, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 6.
10. **Ball**, Lancet 1912, 8. Juni. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 805.
11. **Baum**, Berl. derm. Ges. 28. II. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 102, S. 424.
12. **Baumgarten**, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 28.
13. **Beck**, Med. Klinik 1912, Nr. 22.
14. **Derselbe**, Ges. f. Nat. u. Heilk. zu Dresden, 5. Okt. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2648.
15. **Beeman**, Med. Rec. 5. VIII. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 472.
16. **Begg**, The brit. med. Journ. 22. I. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 521.
17. **Beyer**, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 8.
18. **Blaschko**, Berl. derm. Ges. 28. II. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 102, S. 424.
19. **Derselbe**, Arch. f. Derm. Bd. 93.
20. **Derselbe**, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1912, Nr. 1. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 114.
21. **Derselbe**, XI. Kongr. d. derm. Ges. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119, S. 367 u. ff.
22. **Derselbe**, Med. Klinik 1911, Nr. 16.
23. **Bloch**, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 22 u. 23.



24. Bloch und Massini, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 68.
25. Boehme, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 28.
26. Brooke, Dublin Journ. of med. Science, Sept. 1906. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2313.
27. Bruck, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 19.
28. Bruck und Kusunoki, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 24.
29. Bruhns, Berl. derm. Ges. 13. II. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 664 u. f.
30. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 18.
31. Bruhns und Alexander, Derm. Zeitschr. 1910, Heft 9 u. 10.
32. Dieselben, Berl. derm. Ges. 28. II. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 102, S. 424.
33. Buergers, V. Tagung d. freien Ver. f. Mikrobiol. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 1501.
34. Busse, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 13.
35. Carmichael, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
36. Citron, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 49.
37. Cohendy und Bertrand, Ac. d. Science 30. XII. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 621.
38. Corlett, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107. S. 492.
39. Craig, Med. Record 18. XI. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 920.
40. Derselbe, The Journ. of Vacc. Ther. 1912, Nov. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1118.
41. Crofton, Lancet 4. IV. 1914. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1701.
42. Crowe, Brit. med. Journ. 21. I. 1911. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 276.
43. Detre, Beitr. z. Klin. f. Inf. u. z. Imm.-Forschung II, 2. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 835.
44. Mac Donald, The Journ. of Am. med. Ass. 19. III. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 521.
45. Derselbe, The Journ. of Am. med. Ass. 1. VII. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 472.
46. Derselbe, Med. Record 21. X. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 920.
47. Dwight, The Journ. of cut. dis. Bd. 30. Juni 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 57.
48. v. Einsiedel, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 42.
49. Derselbe, Ges. f. Nat. u. Heilk. zu Dresden, 5. X. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2591.
50. 'Emery, The Journ. of Vacc. Ther. Juni 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1119.
51. Engman, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 490.
52. Derselbe, Transact. of the Congr. of Am. Phys. Mai 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 113, S. 182.
53. Feuerstein, Lwow. Tygodn. lek. 1911, Nr. 35 u. 36. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 631.
54. Fleming, Brit. med. Journ. 1910, 4. Juni. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 106, S. 406.
55. Fordyce, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
56. Fox, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107. S. 492.
57. French, Practit. Juli 1906. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1928.
58. Fried, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 46.
59. Friedemann, Ther. Monatshefte, Dezember 1907.



60. Friedlaender, Berl. derm. Ges. 9. V. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 109, S. 219.
61. Fritze, Ges. f. Nat. u. Heilk. zu Dresden, 5. X. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2648 u. f.
62. Gilchrist, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 491.
63. Derselbe, Transact. of the Congr. of Am. Phys. Mai 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 113, S. 183.
64. Gaynor, Am. Journ. of Derm. 1910, Nr. 6. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 105, S. 323.
65. Gaskill, Journ. of Am. med. Ass. 1911, 15. IV. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 188.
66. Haase, The Journ. of Am. Ass. 17. VII. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 707.
67. Hanawa, Derm. Wochenschr. Bd. 57, Heft 32.
68. Harriehausen, Ther. Monatshefte 1913, Nr. 2. Ref. Deutsche med. Wochenschrift 1913, S. 431.
69. Hartzell, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 117. S. 492.
70. Hata, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1908, Nr. 1.
71. Heise, Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-ger. Med. Bd. 70, Nr. 2—6. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 947.
72. Henderson, The Journ. of Am. Ass. 9. XII. 1911. Ref. Arch. f. Derm, Bd. 115, S. 215.
73. Hodara und Bey, Arch. f. Derm. Bd. 110.
74. Hoerder, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 46.
75. E. Hoffmann, Niederrh. Ges. f. Nat. u. Heilk. Bonn, 13. VII. 1914. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1915, S. 359.
76. Howard, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107. S. 492.
77. Hyde, Ibidem.
78. Jadassohn, Über Pyodermien usw. Heft 2 d. Sammlung zwangloser Abhandlungen aus d. Geb. d. Derm. usw. Halle, Marhold 1912.
79. Jensen, Ugeskrift f. Laeger. 1912, Nr. 23. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 805.
80. Joseph, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 5.
81. Juergens, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 13.
82. Kaemmerer, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 39.
83. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 20.
84. Mac Kee, New Yorker derm. Ges. 19. XII. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 873.
85. Kelling, Ges. f. Nat. u. Heilk. zu Dresden, 5. X. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2648 u. ff.
86. Kerley, The Journ. of the Am. med. Ass. 1909, 9. X. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 103, S. 464.
87. Kjer-Petersen, Ugeskr. f. Laeger. 1911, Nr. 35. Ref. Münch. med. Wochenschrift 1912, S. 1121.
88. Klingmueller, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 4.
89. Kronberger, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. IX, Heft 1. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 1137.
90. Kusunoki, Arch. f. Derm. Bd. 114.
91. Lassueur, Ann. de Derm. et de Syphil. 1910, Nr. 7. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 106, S. 426.
92. Laury, Derm. Zeitschr. 1896.
93. Ledermann, Med. Klinik 1911, Nr. 13.
94. Lewandowsky, Arch. f. Derm. Bd. 80.



95. Lier, Wien. derm. Ges. 12. II. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115. S. 844.
96. Derselbe, XI. Kongr. d. deutschen derm. Ges. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119. S. 176.
97. Linser, Med.-naturwiss. Ver. Tübingen, 28. IV. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1520.
98. Lippmanns, Med. Klinik 1910, Nr. 38.
99. Loehlein, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 30.
100. Lombardo, 12. Sitzung d. ital. Ges. f. Derm. u. Syph. in Rom, 18.—21. XII. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 110, S. 297.
101. Derselbe, Boll. d. Soc. med. Chir. Modena 1910/11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 352.
102. Derselbe, Giorn. it. d. mal. ven. e d. pell. 1911, Vol. LII.
103. Derselbe, Internat. Kongr. f. Derm. u. Syph. in Rom 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 795.
104. Mallanah, The brit. med. Journ. 2. X. 1909. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 103, S. 477.
105. Massini, Med. Klinik 1907, S. 525.
106. Mauté, Presse méd. 1911, Nr. 21. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 184.
107. Derselbe, Journ. d. prat. 1912, Nr. 6. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 1136.
108. Messerschmidt, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 26.
109. Miller, Glasg. med. Journ. April 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 105, S. 323.
110. Morris und Dore, Brit. Journ. of Derm. 1911, Nr. 10. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 29.
111. Much, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 10.
112. Mueller, Wien. derm. Ges. 12. II. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 846.
113. Murray, The Lancet 1912, 28. IX. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1096.
114. Neisser und Plato, Arch. f. Derm. Bd. 60.
115. Neuber, Orv. Hetil. Nr. 18. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 1137.
116. Neubürger, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 51.
117. Neufeld, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 21.
118. Noeggerath, Ther. Monatshefte Nr. 8. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 1907.
119. Odstrçil, Wien. med. Wochenschr. 1912, Nr. 14. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 727.
120. Derselbe, Lek. rezt. 1912, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1134.
121. Ormsby, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
122. Pollitzer, Ibidem.
123. Prytek, Arch. f. Derm. Bd. 113.
124. Pusey, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
125. Reiter, Berl. derm. Ges. 9. V. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 109, S. 219.
126. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 27.
127. Derselbe, Vakzinetherapie und Vakzinediagnostik. Stuttgart, Verlag Enke, 1913.
128. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 43, 45, 48.
129. Renand, Presse méd. 1911, Nr. 56. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 471.
130. Renaut-Badet, Soc. franç. de derm. et de syph. 24. IV. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 109, S. 532.
131. Richardson, The Journ. of the Am. med. Ass. 22. I. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 520.
132. Riehl, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 135.
133. Rietschel, Ges. f. Nat. u. Heilk. zu Dresden, 5. X. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2648.



134. Ritchie, The Edinburgh med. Journ. Jan. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 1136.
135. Roger-Smith, The Journ. of Vacc. Ther. März 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1119.
136. Rosenthal, Med. Klinik 1907, Nr. 15.
137. Ross, Brit. med. Journ. 7. VII. 1906. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2074.
138. Rothe, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 140.
139. Ruggle, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
140. Russ, Roy. Soc. of Med. 19. III. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1255.
141. Saalfeld, Med. Klinik 1911, Nr. 9.
142. Derselbe, 82. Vers. deutscher Naturforscher u. Ärzte. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 295.
143. Saathoff, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 15.
144. De Sandro und Torelli, Rif. med. Nr. 49. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 34.
145. Savill, Roy. Soc. of Med. 3. II. 1914. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1484.
146. Derselbe, The Practit. März 1914. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 113, S. 183.
147. Schamberg, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
148. Schichlo, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 5.
149. Schindler, Berl. derm. Ges. 9. V. 1914. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 109, S. 219.
150. Schmidt, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909, Nr. 1.
151. Schottmueller, und Much Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 9.
152. Schramek, Wien. derm. Ges. 7. II. 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 404.
153. Scily, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 44. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1118.
154. Scott, Chic. med. Rec. 32, Vol. 61. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 106, S. 394.
155. Seiffert, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 7.
156. Sellei, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 43. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 521.
157. Derselbe, Gyogyascat 12. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 520.
158. Derselbe, XVIe Congr. internat. d. méd.
159. Serkowski, Pol. Zeitschr. f. Haut- u. vener. Krankh. VI, 3/4, 7/8, 9/10, VII, 1—3. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 110, S. 554; 112, S. 467, 579, 908.
160. Shepherd, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
161. Shivdas, The Journ. of Vacc. Ther. April/Mai 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1119.
162. Smiley, Journ. of Am. med. Ass. 27. IV. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1015.
163. Sormani, Tijdschr. v. Geneesk. 24. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 2433.
164. Stein, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 46. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2639.
165. Stellwagen, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
166. Strubell, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 44.
167. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 19.
168. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 6.
169. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 18.



170. Strubell, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 21.
171. Derselbe, Ges. f. Nat. u. Heilk. zu Dresden, 5. X. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2591 u. 2648.
172. Derselbe, Zur Klinik der Opsonine. Jena 1913.
173. Strubell und Boehme, Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. u. z. Imm.-Forschung, III, 3. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 441.
174. Strubell und Felber, Zentralbl. f. Bakteriol. 1909, Nr. 2.
175. Stuber und Ruetten, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 29.
176. Sutton, The Journ. of Am. med. Ass. 17. IX. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 106, S. 393.
177. Synnott, Med. Rec. 14. X. 1911. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 632.
178. Tengely, Lancet 27. I. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1929.
179. Thardshimanjianz, Inaug.-Diss. Basel 1911.
180. Tomasczewski, Berl. derm. Ges. 28. II. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 102, S. 424.
181. Towle und Lingenfelter, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
182. Truffi, Rev. prat. d. mal. cut. et syph. 1903, Heft 10. Ref. Monatsschr. f. Derm. Bd. 38.
183. Varney und Clark, The Journ. of cut. dis. 1912, Nr. 2. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 575.
184. Volk, Wien. med. Wochenschr. 1912, Nr. 39 u. 40. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1999.
185. v. Wassermann, Med. Klinik 1911, Nr. 13.
186. v. Wassermann und Ledermann, 32. Balneologenkongress. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 623.
187. Watters, The Brit. med. Journ. 22. I. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 521.
188. Derselbe, The Journ. of Vacc. Ther. März 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 1118.
189. Wechselmann und Michaelis, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 30.
190. Weidenfeld, Wien. med. Wochenschr. Nr. 49. Ref. Deutsche med. Wochenschrift 1911, S. 2351.
191. Weinstein, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 30. Ref. Münch. med. Wochenschrift 1906, S. 1539.
192. Wentges, Über die Wrightsche Vakzintherapie usw. Inaug.-Diss. Würzburg 1910.
193. Werner, Budap. orv. ujs. 1911, Nr. 27. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 112, S. 472.
194. Derselbe, Pest. med.-chir. Presse 1912, Nr. 14.
195. Werther, Ges. f. Nat. u. Heilk. zu Dresden, 5. X. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2648.
196. W stern, The brit. Journ. of Derm. Jan. 1910. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 104, S. 520.
197. Whitfield, Brit. med. Ass. Juli 1912. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 115, S. 292.
198. Winfield, The Journ. of cut. dis. 1910, Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 107, S. 492.
199. Winter, XI. Kongr. d. deutschen derm. Ges. Ref. Arch. f. Derm. Bd. 119, S. 445.
200. Withfield, 80. Jahresvers. d. Brit. med. Ass. in Liverpool. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2535.
201. Wolfsohn, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 49.
202. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 22.
203. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 32.
204. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 43.
205. Derselbe, Berl. med. Ges. 30. X. 1912. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 2193.



206. Wolfsohn, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 3.
207. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 10.
208. Derselbe, Mitteil. Grenzgeb. Bd. 27, Nr. 1. Ref. Deutsche med. Wochenschrift. 1914, S. 351.
209. Wright, 72. Jahresvers. d. Brit. med. Ass. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1668.
210. Zieler, Würzb. Ärzteabend. 28. XI. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschrift 1912, S. 59.
211. Zweig, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 5.

Fortsetzung nächste Seite.

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(Fortsetzung)

Band II ferner:

Heft 2: Einzelpreis Mk. 6.—.

Originale:

Levi, Über abortiven Scharlach in den ersten Lebensmonaten. Mit 9 Kurven im Text.
Auser, Über Meningokokkenserum. Mit 3 Kurven im Text.
Detre, Theorie und Praxis der Vakzinationsbehandlung.
Orlovius, Über die Beeinflussung infektiöser Erkrankungen, speziell der des Wochenbettes, durch Salvarsan bezw. Neo-Salvarsan. Mit 8 Kurven im Text.

Ergebnisse:

Döllner, Die puerperale Infektion vom gerichtlich-medizinischen Standpunkt aus.
Herxheimer, Über die Lymphogranulomatose, besonders vom ätiologischen Standpunkt aus.
Porges, Die Serodiagnostik der Syphilis mittels der Präzipitationsmethoden.

Heft 3: Einzelpreis Mk. 6.—.

Originale:

Hesse, Beitrag zur Klinik der Cholera asiatica.
Bauereisen, Über die Bedeutung bakteriologischer Kontrolluntersuchungen vor, während und nach gynäkologischen Operationen.
Klimenko, Zur Frage über wiederholte Einspritzung des Heilserums beim Menschen.

Ergebnisse:

Deist, Bazillenträger bei Diphtherie.
von Szily, Grundlagen der Serodiagnostik und Chemotherapie der Syphilis.
Funck, Infektion und Diabetes.

Inhalt von Band III:

(Festschrift zum 25 jährigen Jubiläum des Eppendorfer Krankenhauses).

Heft 1/2: Einzelpreis Mk. 15.—.

Much-Adam, Über Beziehungen zwischen Eiweiss- und Lipoidantikörpern und über humorale und zelluläre Reaktionsweise.
Leschke, Überempfindlichkeit, Fieber und Stoffwechsel. Mit 4 Kurven im Text.
Starke, Plasmastudien I.
Hannes, Plasmastudien II.
Fraenkel, Dialysierverfahren und Wassermann-Reaktion.
Adam, Versuche zur Umstimmung eines Körpers als Mittel zur Behandlung von Bazillenträgern.
Mahlo, Eiweissendprodukte und Wassermann'sche Reaktion.
Gans, Über die Wirkung alkohol- und ätherlöslicher Pflanzenauszüge auf Bakterien.
Embden-Much, Untersuchungen über die Vorbedingungen der Wassermann'schen Reaktion.
Hara, Untersuchungen über das Wesen der Komplementbindungsreaktion des Serums von Tumorkranken.
Pagenstecher, Über Cataractoperation mit besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe der postoperativen infektiösen Entzündungen.
Harmsen, Akute Blutungen infolge von Scharlachnekrosen u. a. tödliche Blutung aus dem Ohr.
Voretzsch, Welche Rolle spielt die Schule bei der Entstehung von Scharlachepidemien etc. Mit 2 lithographischen Tafeln.
Meinshausen, Die Abstossung der Dyphtherie-Membranen.
Brauer, Klinische Beobachtungen bei Typhus exanthematicus. Mit 4 farb. Tafeln und 5 schwarzen Tafeln.
Wilbrand, Ein Fall von reiner Strongyloides-stercoralis Infektion mit tödlichem Ausgang. Mit 3 Tafeln.
Geiger, Die Phenol-Serumbehandlung pyogener Prozesse in der Gynäkologie und ihre experimentelle Grundlage.
Schottmüller, Zur Bedeutung der bakt. Blutuntersuchung bei otogener Sepsis. Mit 2 Kurven im Text.
Schottmüller, Beitrag zur Pathologie und Diagnose der Pylephebitis. Mit 2 Kurven im Text.
Schottmüller-Barfurth, Die Baktericidie des Menschenblutes Streptokokken gegenüber als Gradmesser ihrer Virulenz.
Poensgen, Die Behandlung schwerer Scharlachfälle mit Salvarsan bezw. Neo-Salvarsan. Mit 3 Tafeln.
Barfurth, Über den Keimgehalt von Foeten bei Abort und Frühgeburt.
Theodor, Bakteriologische Blutuntersuchungen bei Curettagen. Mit 1 Kurve im Text.
Schottmüller, Staphylomykose der Luftwege und Lunge im Kindsalter. Mit 1 Tafel.
Bingold, Das klinische Bild der Puerperalinfektionen durch Bacillus phlegmones emphysematosae (E. Fraenkel). Mit 2 Tafeln.

Heft 3: Einzelpreis Mk. 6.—

Originale:

Hamburger, Der Einfluss der Immunitätsforschung auf die Lehre von der Arteigenheit, der Verdauung und der Assimilation.
Klimenko, Blutungen bei Scharlach.
Strubell-Böhme, Die Partialantigene der Staphylokokken.

Ergebnisse:

Kleinschmidt, Die natürliche und künstliche Diphtherieantitoxinbildung beim Menschen.
Lunckenbein, Über Tumorextraktbehandlung und deren Ergebnisse.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Dieses Heft bildet den Schluss des IV. Bandes.
Titel und Inhaltsverzeichnis zu Band IV liegen bei.
Ausgegeben am 10. Juli 1916.
IV. Band, Heft 4. **Einzelpreis Mk. 5.—.**

KLINISCHE BEITRÄGE

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(mit Ausschluss der Tuberkulose).

Herausgegeben von

Professor Dr. L. Brauer

ärztlichem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Redaktion:

Für die Originale:

Professor Dr. H. Schottmüller (Klinischer und bakteriologischer Teil)

Professor Dr. H. Much (Immunitätswissenschaftlicher Teil)

beide am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Für die Ergebnisse:

Professor Dr. H. Lüdke

in Würzburg.

IV. Band, Heft 4.

WÜRZBURG
Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler
1916

Erscheinen **zwanglos** in Heften; sobald etwa 30—35 Bogen (Originale und Ergebnisse zusammen) unter Berücksichtigung einer entsprechenden Anzahl Tafeln erreicht sind, wird ein Band abgeschlossen. Der Preis für den Band beträgt Mk. 20.—, Einzelhefte sind nur zu erhöhten Preisen käuflich. Manuskripte werden an das zuständige Redaktionsmitglied erbeten. Illus[illegible] wird in [illegible]ktionsfähiger Ausführung gewünscht. Bei besonders umfangreichen [illegible] sich der Verlag entsprechende Vereinbarungen vor. Die Herren Autoren erhalten auf Wunsch bis zu 30 Sonderdrucke unberechnet geliefert. Der Verlag behält sich das ausschliessliche Recht der Vervielfältigung, Verbreitung und Übersetzung der in dieser Zeitschrift zum Erscheinen gelangenden Originalbeiträge innerhalb der gesetzlichen Schutzfrist vor.

Die

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

erscheinen **in Bänden** von je 30—35 Bogen zum **Preise von Mk. 20.—** und zwar **zwanglos in Heften,** die auch **einzeln zu erhöhten Preisen** abgegeben werden. Bei Nachbezug der bis jetzt vollständig vorliegenden 3 Bände wird ein ermässigter Preis eingeräumt. Dem Illustrationsmaterial wird besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Probehefte vermitteln alle besseren Buchhandlungen, event. wende man sich direkt an

Curt Kabitzsch Verlag, Würzburg,
Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler.

Inhalt des vorliegenden 4. Heftes vom IV. Band:

Die verschiedenen Formen der Gasbazillen-Infektion.

Von

Sekundärarzt **Dr. Bingold,**

Assistenzarzt der Landwehr in einem Feldlazarett.

Unter Gasbazillen-Infektion verstand man bis jetzt im allgemeinen ein Krankheitsbild, das, wie Ritter[1]) sagt, „bekanntlich charakterisiert ist durch zwei Dinge: einmal durch das Auftreten von Gas und zum andern durch den Brand der Gewebe". Man hat auch, sagt er an anderer Stelle, „von Gasbazillensepsis (Bingold[2])) gesprochen, ein Name, der deshalb nicht ganz richtig ist, weil der Gasbrand durchaus nicht eine allgemeine Erkrankung, sondern oft genug einen reinen lokalen Prozess darstellt." Ich muss hier feststellen, dass ich in meiner früheren Arbeit den Ausdruck „Gasbazillensepsis" nicht an Stelle der Gasphlegmone oder Gasgangrän setzen wollte. Ich schrieb im Gegenteil: „Wie bei anderen Wund-Infektionserregern, so sind auch bei der Infektion durch den Bacillus phlegmones emphysematosae (E. Fränkel) zwei Krankheitsbilder von einander zu unterscheiden:

1. Die lokale Infektion als sogenannte Gasphlegmone.

2. Die sich in einer ganz bestimmten Form kundgebende allgemeine Infektion. Der Rittersche Einwand dürfte also nicht ganz berechtigt sein. Den von mir aufgestellten Unterschied möchte ich auch heute noch aufrecht erhalten. Auf Grund meiner klinisch-bakteriologischen Untersuchungen möchte ich diese Einteilung ausserdem folgendermassen erweitern:

[1]) Ritter, Kriegschir. Hefte der Beiträge zur klin. Chir. III/10.

[2]) Bingold, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 7.

1. Lokale Infektion:
   a) Gasgangrän (Gasphlegmone).
   b) Infektion der offenen Wundhöhle durch Gasbazillen.
2. Allgemeine Infektion:
   a) Thrombophlebitische Form der Gasbazillensepsis.
   b) Lymphangitische Form derselben.

Die lymphangitische Form ist uns schon im Frieden in all ihren Einzelheiten bei puerperalen Gasbazilleninfektionen auf der Schottmüllerschen Krankenabteilung entgegengetreten. Schottmüller hat als erster ihr Wesen schon vor mehreren Jahren erkannt und Fälle davon beschrieben. An der Hand von zahlreichen Krankheitsfällen habe ich eine ausführliche Darstellung vor Ausbruch des Krieges bereits geben können. Diese lymphangitische Form schien übrigens im Frieden die von beiden Formen häufiger auftretende zu sein. Im Felde ist mir die thrombophlebitische Form öfter gegenüber getreten als die lymphangitische. Ihr Vorhandensein glaube ich aus den später ausführlicher zu besprechenden klinischen Erscheinungen feststellen zu dürfen. Da ich Fälle dieser Art nicht durch Exitus verloren habe, so bin ich vorläufig nicht imstande, den Beweis ihres Vorkommens durch anatomische Bilder zu erhärten. Immerhin möchte ich hier bereits erwähnen, dass schon im Frieden auf das Vorkommen von thrombophlebitischen Gasbazilleninfektionen Schottmüller bei puerperalen Erkrankungen hingewiesen hat[1]).

Selbstverständlich bestehen zwischen den verschiedenen Gruppen manchmal die fliessendsten Übergänge, z. B. kann sich an eine Gasgangrän (wie später näher geschildert werden soll) eine thrombophlebitische Gasbazillensepsis anschliessen. Als Grenzfälle zwischen lokaler und allgemeiner Erkrankung sind ja wohl auch die von Kausch aufgestellten foudroyanten Gasphlegmonen-Formen zu betrachten. Andererseits kann sich an die Infektion der offenen Wundhöhle leicht eine Gasgangrän anschliessen.

Es kommt für die Auslösung der klinischen Erscheinungen eben viel mehr der Ort der Ausbreitung als die Virulenzverschiedenheit des Gasbazillus in Frage. Wenigstens scheint das beim Fränkelschen Gasbazillus der Fall zu sein, durch den sich bei Meerschweinchen auffallend ähnliche krankhafte Veränderungen verursachen lassen wie beim Menschen.

Gasbildung ist bei der Gasbazilleninfektion nur ein Symptom, das sich im Unterhautzellgewebe, im zerfallenen Muskel und am toten

[1]) Fälle dieser Art siehe bei: Bingold, Bd. III dieser Beiträge. (Festschrift zum 25jährigen Jubiläum des Eppendorfer Krankenhauses.)



Gewebe bemerkbar macht. Gasbildung wurde von mir bei Meerschweinchen bei der Gasbazilleninfektion des Peritoneums vermisst. Gasbildung tritt nie auf im strömenden lebenden Blut, trotzdem Gasbazillen im Blute kreisen und vom Blute abgetötet werden können.

Diese Beobachtungen lassen sich leicht am Tierversuch nachprüfen. Je nach der Applikation der Gasbazillenkulturen lassen sich bei Meerschweinchen ganz verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen. Ein Tier, dem der grösste Teil der Bouillonaufschwemmung unter und in die Haut eingespritzt wurde, erkrankte an einem Hautemphysem, das sich vom Rücken aus bis zum Bauch erstreckte, dort einen über pfirsichgrossen Sack bildete, der sich nach zwei Tagen mit blutig seröser Flüssigkeit füllte und platzte. Ein anderes Meerschweinchen, dem die Kulturaufschwemmung in den Muskel injiziert wurde, zeigte neben starkem Knistern der ganzen hinteren Schenkelgegend einen breiigen Zerfall dieser ganzen Muskelgruppen. Der Muskelbrei zeigte schon unter dem Mikroskop Reinkultur Fränkelscher Bazillen.

Von ein und derselben Kultur injizierte ich 2 ccm der Bouillon-Aufschwemmung einem Meerschweinchen unter die Haut, einem anderen direkt in die Bauchhöhle.

Das erste Meerschweinchen ging an einer Krankheit zugrunde, bei der starkes Knistern unter der Haut und Ausschwitzung blutig seröser Flüssigkeit die Haupterscheinungen bildeten.

Das zweite Meerschweinchen verendete an einer allgemeinen Entzündung der serösen Häute, vorzüglich an Peritonitis. Dieses Tier wies nicht die Spur von Gasbildung auf. In der Bauchhöhle selbst fand sich nur rötlich seröse Exsudation, die Därme zeigten Fibrinbelag mit Reinkultur Fränkelscher Bazillen. Die Muskulatur über dem Bauchfell war brüchig.

Auch am menschlichen Peritoneum bieten sich bei der Infektion mit dem Fränkelschen Bazillus ganz ähnliche Bilder dar, wie uns die Fälle der Schottmüllerschen Krankenabteilung genugsam zeigten.

Eiterungen erzeugt der Gasbazillus, wo er in Reinkultur vorkommt, nie. Eiter fand sich auch bei den infizierten Meerschweinchen nicht. Gashaltiger Eiter findet sich nur bei Mischinfektionen mit Staphylokokken, Streptokokken etc. Widerlich stinkender Eiter fand sich häufig bei Mischinfektionen von Gasbazillen mit anaeroben Streptokokken.

Die vor mir angewandte Untersuchungs-Methode deckt sich im allgemeinen mit der Technik, über die genaue Anweisungen Schottmüller gegeben hat.

Zu Wundabstrichen wurden von mir sterile Diphtherieabstrichstäbchen, wie wir sie von den Sanitätsdepots beziehen, benützt. Es



erfolgte zuerst ein Abstrich aerob auf eine sterile Blutagarplatte, dann wurde in das Abstrichröhrchen ca. 1 ccm sterile Bouillon gegossen, so dass die Watte mit dem Wundabstrich gerade von der Flüssigkeit umgeben war. Nach einer halb- bis zweistündigen Bebrütung im Brutofen wurde das Abstrichstäbchen entfernt und zur Bouillon mehrere Kubikzentimeter Traubenzuckeragar hinzugesetzt.

An Stelle der grossen Schottmüller-Röhren, die mir im Felde nicht zur Verfügung standen. verwendete ich für meine anaeroben Blutkulturen sterilisierte hohe Sektgläser.

Die bakteriologischen Untersuchungen wurden mir durch das weitherzige Entgegenkommen unseres Korpsarztes, des Korpshygienikers und des Chefarztes des Feldlazarettes, aus dem diese Arbeit stammt, ermöglicht. Ihnen sei an dieser Stelle gehorsamst Dank erstattet.

Durch Ausführung der Meerschweinchen-Sektionen hat mich Herr Oberarzt d. R. Professor Dr. Walter sehr zu Dank verpflichtet.

I. Lokale Infektion.

a) Gasgangrän.

Auf das klinische Bild dieser Art von Gasbazillen-Infektion näher einzugehen, darf ich mir wohl ersparen. Es sind im Laufe dieses Krieges so vorzügliche Darstellungen des Gasbrandes von Rittter, Payr, Kümmel, Kausch etc. gegeben worden, dass ich, zumal da meine klinischen Beobachtungen zumeist im Einklang mit ihren stehen, nichts Wesentliches mehr zur Beschreibung dieses Krankheitsbildes hinzuzufügen habe. Über die pathologisch anatomischen Veränderungen gibt uns in ausreichendem Masse die Monographie von Fränkel Auskunft. Innerhalb der letzten 6 Wochen habe ich 4 Fälle von Gasphlegmonen zu Gesicht bekommen, bei denen, wie Abstrichkulturen, Tierversuch, Blutkulturen, hängende Tropfen etc. bewiesen, als Erreger der Fränkelsche Gasbazillus in Betracht kam. Zwei Fälle davon sollen hier bereits Erwähnung finden, die anderen 2 Fälle sind wegen der nachfolgenden Krankheitserscheinungen an späterer Stelle angeführt[1]).

Fall Ra. — Granatsplitterverwundung.

Blasse Gesichtsfarbe des Patienten. Patient zittert stark. Beschleunigte Atmung. Kleiner Puls.

In der rechten Kniekehle eine 10-₰-stückgrosse Einschussöffnung mit schwarzen Wandungen; der Unterschenkel fühlt sich kalt an. Pulsation eines

[1]) Nach Abschluss dieser Arbeit konnte ich noch bei weiteren fünf klinisch sicheren Gasphlegmonen den Fränkelschen Bazillus feststellen.



Blutgefässes ist nicht zu fühlen. Allgemeine Schwellung vorhanden. Über dem Köpfchen des Wadenbeines deutliches Gasknistern festzustellen. Oberflächliche Haut leicht auf der Unterlage verschieblich. Über dem Fussrücken Verlauf einer Demarkationslinie.

Nachdem die bestehende Shokwirkung durch heisse Getränke und Koffein-Einspritzung beseitigt worden ist, wird die Operation vorgenommen.

Aus der Tiefe der Wunde an der Kniekehle wird ein zirka 3 cm langer und 1½ cm breiter Granatsplitter entfernt und die Auslösung des Beines im Kniegelenk vorgenommen. Nach der Auslösung zeigt sich, dass auch das nach dem Oberschenkel zu gelegene Muskelgewebe morsch und missfarben ist.

Wundabstrichkulturen: Fränkelsche Gasbazillen.

Blutkultur: ergebnislos. — Siehe Tierversuch.

23. 2. 16. Gesichtsfarbe des Patienten hat sich bedeutend gebessert, ebenso das Allgemeinbefinden. — Temp. beträgt nachm. 38,0.

24. 2. 16. Patient klagt über Zuckungen an der Amputationsstelle und Kopfschmerz. Allgemeinbefinden bessert sich sehr. Temperatur nachm. 38,2. Patient befindet sich noch in Behandlung.

Tierversuch:

2 ccm einer Bouillonaufschwemmung werden dem Meerschweinchen 12,30 nachm. am linken Unterschenkel injiziert.

Nach 3 Stunden Knistergefühl.

Um 5 Uhr. Starke Schwellung der hinteren linken Extremität.

Um 8 Uhr abends. Meerschweinchen kann nicht mehr laufen; starkes Knistern, das sich nach dem Bauch zu fortsetzt. Nachts Exitus.

Befund: Im Bereich des linken hinteren Unter- und Oberschenkels bis zum After reichend starke Schwellung. In den hinteren Partien sind die Haare geschwunden. Fuss blaurot verfärbt, ebenfalls z. T. enthaart und ödematös. Muskulatur stark ödematös durchtränkt; in der Tiefe eine mit Gas gefüllte Höhle. Auf dem Grunde der Höhle ist vollkommen zerfallene Muskulatur; freie Flüssigkeit findet sich in der Höhle nicht. Unterhautbindegewebe des Bauches blutig serös durchtränkt. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Peritoneum überall glatt glänzend. Brusthöhle enthält ebenfalls keine freie Flüssigkeit. Lungen ziemlich retrahiert. Milz dunkelbraunrot, nicht vergrössert

Bakteriologischer Befund:

Muskelbrei
Bauchfellabstrich } Reinkultur Fränkelscher Gasbazillen.
Herzblut

Fall Fl. Am 14. 2. 16. Granatverletzung.

Kräftiger muskelstarker Mann in gutem Ernährungszustande. Oberflächlicher Durchschuss in der Gegend des rechten Trochanters Oberflächlicher Streifschuss auf der Innenseite des rechten Oberschenkels, im Bereich des oberen Drittels. Steckschuss in der rechten Gesässbacke. Rechte Wadenmuskulatur prall gespannt, zwei mittelgrosse Einschüsse mit Muskelprolaps; auf der Innenseite des rechten Unterschenkels — auch im Bereich der Wadenmuskulatur — ein oberflächlicher Durchschuss. Peronäusfunktion aufgehoben.

14. 2. 16. Trockene Verbände auf Gesäss- und Oberschenkelwunden. Entfernung der zwei Granatsplitter der Unterschenkelsteckschüsse durch Inzision in der Gegend des rechten Wadenbeinköpfchens. Exzision der Wundränder der Steck-



schüsse. Erweiterung der Schusskanäle. Spaltung der Faszie. Glättung der zertrümmerten Muskulatur. Dränage des oberflächlichen Durchschusses. Volkmannschiene. Hochlagerung.

15. 2. 16. Morgens 39,8 Fieber. Klagen über ziehende Schmerzen im rechten Bein. Erweiterung des Gesässsteckschusses, Dränage. Unterschenkelmuskulatur im Bereich der Wade gespannt, auf Druck schmerzhaft; übler Geruch der Wadenmuskulatur im Bereich der ehemaligen Steckschüsse. — Gasbrand?

Breite Spaltung der Wadenmuskulatur, Freilegung der Fibula; es zeigt sich, dass die Fibula unterhalb des Köpfchens frakturiert ist. Der N. peronaeus ist zerrissen. Entfernung der Knochentrümmer und des gleichfalls zerschmetterten Fibulaköpfchens. Freilegung der Schusskanäle. Abtragung der dunkel verfärbten, trocken aussehenden, übelriechenden, mit Gasblasen durchsetzten Gastrocnemius-Muskulatur bis ins Gesunde. Die Ränder der breiten Wundfläche werden durch Nähte auseinander und klaffend gehalten.

Offene Wundbehandlung, horizontale Suspension.

16. 2. 16. Besserung des Allgemeinbefindens.

17. 2. 16. Abendtemperatur hält sich um 38,5. Wunde am Unterschenkel trocken: der üble Geruch völlig geschwunden.

Der Patient steht noch in Behandlung.

Bakteriologischer Befund. 16. 2. 16:

1. Abstrichkultur obere Wunde: nichts gewachsen.
2. Abstrichkultur untere Wunde, } anaerobe Streptokokken und
3. Muskelstückchen aus der Wunde } Fränkelsche Gasbazillen.

Tierversuch:

Injektion einer Kulturaufschwemmung von Muskelstückchen aus der Wadengegend vom 15. 2. 16. in die rechte Oberschenkelgegend am 16. 2. 16 11,45 vorm.

3 Uhr nachm. deutliches Knistern in der rechten Hinterschenkelgegend.

6 Uhr abends Knistern noch deutlicher, jetzt auch unter der Bauchhaut. Meerschweinchen lahmt stark. Während der Nacht Exitus.

17. 2. 16. Sektionsbefund:

Injektionsstelle blaurot verfärbt und aufgetrieben. Bei Druck auf den Unterschenkel hört man ein papiernes Knistergeräusch. Das Unterhautbindegewebe ist auf der ganzen rechten Bauchhälfte leicht blutig serös durchtränkt. Das Ödem nimmt von der Injektionsstelle aus nach dem rechten Unterschenkel hin deutlich zu, so dass sich beim Abpräparieren des Fells in den Taschen blutig-seröse Flüssigkeit ansammelt. Das Unterhautbindegewebe der linken Bauchseite ist intakt. In der Bauchhöhle geringe Mengen seröser Flüssigkeit. Serosa selbst glatt und glänzend, keine Beläge. Milz braunrot, nicht vergrössert. Leber stellenweise etwas blutreich. Bei Freilegung des rechten Ischiadikus tritt bei Druck auf die umgebenden Muskel ein knisterndes Geräusch auf. In der direkten Umgebung des Ischiadikus ist die Muskulatur vollkommen zerfallen und lässt sich wie eine dickbreiige körnige Masse abstreifen.

Bakteriologischer Befund:

Frisches Muskelbreipräparat: Reinkultur Fränkelscher Gasbazillen.

Abstrichkulturen:

1. Muskelbrei unter der Bauchhaut }
2. Bauchhöhlenflüssigkeit } Reinkulturen von Fränkelschen Gasbazillen.
3. Herzblut }



B. Infektion der Wundhöhle.

Es handelte sich bei meinen Untersuchungen ausschliesslich um Minen- oder Granatverletzungen. Die Verwundeten, die am gleichen Tage vom Hauptverbandplatze, oft schon nach einer halben Stunde, ins Feldlazarett gebracht wurden, boten das bekannte Bild: kleine Einschussöffnung, häufig nicht grösser als erbsengross, darunter tiefe Zerreissungen mit Muskel- und verfilzten Tuchfetzen.

Hier sei bereits festgestellt, dass ich keinen aus der Tiefe hervorgebrachten Filzfetzen als keimfrei vorfand. Es liessen sich aus jedem Filzstück gasbildende Bakterien züchten, die, wie Stichproben ergaben, sämtlich im höchsten Grade tierpathogen waren. Das gleiche Resultat lieferten die Uniformtuchstückchen, die von der Einschussöffnung am Waffenrock abgetrennt und zu Kulturzwecken herangezogen wurden.

Selbstverständlich handelte es sich bei den gezüchteten Gasbildern nicht ausschliesslich um Fränkelsche Bazillen, es ergaben sich bei frisch untersuchten Wunden nicht selten schon in den ersten Tagen nach der Verwundung lebhaft bewegliche Stäbchen, zum Teil in Ketten von drei bis vier Gliedern, zum Teil schlanke und grössere Stäbchen, die in frischen Kulturen stets gram-+ waren. Um welche Art von ödem- resp. gasbildenden Bakterien es sich handelte, konnte nicht einwandfrei festgestellt werden, da die zur Verfügung stehenden bakteriologischen Hilfsmittel nicht völlig ausreichten. Einmal wurden ödembazillenähnliche Bakterien auch aus dem Blute gezüchtet.

Zur Tatsache der hohen Tier-Pathogenität trat als weiterer Beweispunkt dafür, dass es sich durchaus nicht um harmlose Fäulniskeime handelt, eine Erscheinung auf, die sich am morphologischen Blutbild bemerkbar machte und die ich bei allen Gasbazilleninfektionen, auch bei solchen, die nur geringe Temperaturen auslösten, auftreten sah: eine Verschiebung in der morphologischen Zusammensetzung der weissen Blutzellen. Es zeigte sich nämlich eine oft erhebliche Vermehrung der Myelozyten bei meist gleichzeitiger Verminderung der Lymphozyten. Übergänge von den unreifsten Myelozytenformen (Myeloblasten) bis zum Metamyelozyten im Sinne Pappenheims traten dabei zutage. Da im Anfange die nötigen Hilfsmittel zur Erhebung des genauen Blutstatus nicht zur Verfügung standen, so möchte ich erst später mit Herrn Ass.-Arzt Dr. Full zusammen, mit dem ich diesbezügliche Untersuchungen in ausgedehnterem Masse aufgenommen habe, über diese Blutbildveränderungen ausführlicher berichten. Vor-



läufig sei, um ein Beispiel herauszugreifen, auf folgendes Blutbild hingewiesen:

Fall Th. hatte am 25. I. 16

	Poly. Leuko.	73,6 %
	Lympho.	15,0 %
	Mononukl.	1,5 %
	Myelozyten	4,51 %
	Eosino-Myelo.	1,0 %
	„ Poly.	4,51 %
am 31. I.	Poly.	70 %
	Lympho.	0,75 %
	Eosino.	2,0 %
	Myelo.	27,3 %
am 4. II.	Poly.	76,38 %
	Lympho.	0,92 %
	Eosino.	0 %
	Myelo.	22,68 %

Da es sich bei der Infektion der offenen Wundhöhle meist um Mischinfektionen mit anderen Bakterien handelt, so ist es schwer festzustellen, auf wessen Kosten die reaktiven Vorgänge im Blute stattfinden. In Anbetracht dessen, dass der Fränkelsche Gasbazillus so schwere Blutzerstörungen, — wie später näher beschrieben werden soll — bei der lymphangitischen Gasbazillensepsisform bewirkt, liegt der Verdacht nahe, dass er auch für die oben angeführten Veränderungen des Blutbildes verantwortlich zu machen ist.

Es soll hier nicht entschieden werden, ob es sich um ein Überempfindlichkeits-Phänomen des Körpers gegenüber dem Muskeleiweisszerfall handelt, auch in diesem Falle aber wäre die Intoxikation nur Begleiterscheinung der Gasbazillen-Infektion.

Dass die Veränderung am Muskelgewebe eine ziemlich erhebliche ist, möchte ich schon aus dem Grunde annehmen, weil ich in mehreren Fällen aus relativ gut aussehenden Wunden neben Gasbazillen grampositive lebhaft bewegliche Stäbchen mit endständigen Sporen vorfand, die sich beim Weiterzüchten als Bacillus putrificus und postumus (Heim) erwiesen.

Laboratoriumsversuche werden uns zur Aufklärung toxischer Muskel- und Blutveränderungen keine einwandfreien Resultate geben. Passini z. B. isolierte aus Gasbazillen-Reinkulturen Giftsubstanzen, die teils den Tod des Versuchstieres durch Störung des Atmungszentrums, teils intravenös injiziert, schnell vorübergehendes Erbrechen

und Mattigkeit zur Folge hatten. Solche Bilder stehen aber beim Menschen nicht im Vordergrund.

Die angeführten Krankenblätter mögen selbst zeigen, inwiefern sich die Gasbazillen-Infektionen der offenen Wunde bemerkbar machen

Fall Ko.

Zeit der Verwundung: 22. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzung am linken Oberschenkel.

Befund: Verband wenig durchblutet. Eine markstückgrosse Granatsplittereinschusswunde mit missfarbenen Rändern an der Vorderseite des linken Oberschenkels. Keine Anzeichen für Knochenbruch; an der Innenseite ist der Oberschenkel etwas angeschwollen und schmerzt beim Berühren. Abstrich aus der Tiefe der Wunde: nichts gewachsen.

Die Schusswunde wird mit dem Messer erweitert und in die Tiefe verfolgt. An der Innenseite des Oberschenkels etwas nach hinten wird eine Gegeninzision angelegt. Bei der weiteren Verfolgung des Schusskanals nach oben wird ein etwa walnussgrosser Granatsplitter mit rauher Oberfläche gefunden und entfernt.

25. 1. 16. Bisher ist die Temperatur nicht über 38 gestiegen. Allgemeinzustand gut. Wundabsonderung nicht erheblich. Abstrich aus Wunde und Gegeninzisionswunde: unbewegliche Gasbazillen neben Pyocyaneus.

26. 1. 16. Blutkultur: nichts gewachsen.

28. 1. 16. Abends jetzt immer Fieberanstieg bis nahe 39. Leichte Gelbfärbung der Skleren; Befinden gut. Wunden sehen sehr gut aus. Spärliche Pyocyaneuseiterabsonderung. Wundabstrich-Kultur: Fränkelsche Gasbazillen, Pyocyaneus. Siehe Tierversuch.

3. 2. 16. Temperatur steigt selten über 38. Wegen einer auffallenden Druckempfindlichkeit des Oberschenkels Verbandwechsel. Wunden sehen sehr gut aus, reichlich grüngelbe Eiterabsonderung.

Abstrich aus Verband: reichlich Gasbazillen, reichlich Pyocyaneus.

Abstrich aus Wunde nach H_2O_2-Spülung. Verspätete Gasbildung im Röhrchen, aber typische Gasbazillenentwickelung.

6. 2. 16. Guter Allgemeinzustand. Keine Fiebertemperatur seit einigen Tagen. Reichlich Pyocyaneuseiterabsonderung.

12. 2. 16. Aus Wunde lassen sich immer noch Gasbazillen neben Pyocyaneus züchten. Wunden heilen von der Tiefe heraus.

16. 2. 16. K. wird in sehr gutem Allgemeinzustand der Krankentransportabteilung übergeben.

Tierversuch:

Kultur: Ko.

Aus Wunde am linken Oberschenkel wird Meerschweinchen A. 2 ccm einer Bouillonaufschwemmung unter die Rückenhaut, Meerschweinchen B. in die Bauchhöhle injiziert.

Meerschweinchen A. Injektion 10 Uhr vormittags. 11,30: Aus einer zirka einpfennigstückgrossen Erhabenheit an der Injektionsstelle fliesst ein Tropfen einer klarserösen Flüssigkeit ab. 2,15 nachm.: Zweimarkstückgrosse Blase, die sich nach dem rechten Bein hin fortzusetzen scheint. 4 Uhr nachm.: Fünfmarkstückgrosse Auftreibung. Umgebung knistert stark. Dieselbe Erscheinung gegen das rechte Bein hin. 6 Uhr: Meerschweinchen lahmt stark, hat grosse Schmerzen, halb-



kugelige Auftreibung am Rücken. Tympanitisch schallend. 7 Uhr: Meerschweinchen kann nicht mehr laufen. Rücken und rechtes hinteres Bein knistert. Gegen 8 Uhr abends: Meerschweinchen liegt in extremis. Aus der Scheide kommt Blut. Gasblase ist flacher geworden. Umgebung knistert noch mehr. Mit Äther getötet.

Sektionsbefund: Auf der rechten Hüfte im Umkreis der Injektionsstelle fühlt man auf leichten Fingerdruck papiernes Knistern. Auf Einschnitt ist das Unterhautbindegewebe ödematös durchtränkt; riecht nicht. Auf Druck entweichen aus dem umliegenden Unterhautbindegewebe Gasblasen. Bei tiefer Inzision in der Gegend des Tuber ischii öffnet sich ein nussgrosser Abszess, aus dem sich grünlicher Eiter zugleich mit reichlichen grossen Gasblasen entleert. Das umgebende Gewebe ist stark ödematös durchtränkt. Darm nicht wesentlich hyperämisch. Uterus, der zwei gut entwickelte Embryonen enthält, sieht bläulich grünschillernd aus. Nach Eröffnung des Uterus entleert sich reichlich dunkles dickflüssiges Blut, das offenbar vom Plazentaransatz herrührt. Die Placentae sitzen auf einem Blutkoagulum.

Bakterieller Befund: Abstrichkultur von der Gasblase: Reinkultur Fränkelscher Gasbazillen; Abstrich vom Eiter Streptokokken und Gasbazillen. Abstrich vom Uterusblut, vom Herzblut, vom Jugularblut sowie von der Muskulatur des rechten hinteren Beines ergibt Reinkultur von Fränkelschen Gasbazillen.

Meerschweinchen B:

Injektion: 10,5 Uhr vorm. — 11,30 Uhr vorm. o. B. — 1,5 Uhr nachm. Bauchhaut rötlich grau verfärbt. Kalte Extremitäten. Sehr unruhig. 4,15 Uhr nachm. Starke Empfindlichkeit auf Druck auf die Bauchdecken, deutliche Missfarbenheit der Haut (bläulich gelb, matt). 8 Uhr abends: Schwerer Krankheitszustand. Apathisch, frisst nicht.

28. 1. 16. 8 Uhr morgens. Stark abgemagert, Haare fallen aus, Haut livide verfärbt. Bauch wird etwas weicher. 12 Uhr mittags. Zustand unverändert. 8 Uhr abends in extremis. 10 Uhr Exitus.

Sektionsbefund: Die rasierte Haut sieht bläulich gelbrot aus. Das Unterhautbindegewebe ist von einer serösblutigen Flüssigkeit durchtränkt. Dasselbe Bild in der Thoraxgegend. Auf der rechten Seite zeigt die Innenfläche des Parietalblattes der Bauchdecken mehrere, leicht abstreifbare, gelbliche, fibrinöse Auflagerungen, unter denen die Muskulatur morsch und weich ist, so dass beim Abstreifen entsprechende Defekte entstehen. Peritoneum des Darms glatt glänzend, blutigseröse Flüssigkeit in der Bauchhöhle. In der Blase dickflüssiger, trüber Urin.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Blut in vivo, dem Herzblut, der Bauchhöhlenflüssigkeit, dem sulzigen Unterhautbindegewebe, dem Urin: Reinkultur von Fränkelschen Gasbazillen.

Ein Abklatschpräparat vom zerfallenen Muskel zeigt unter dem Mikroskop bereits Reinkulturen Fränkelscher Gasbazillen.

Fall Ad.

Zeit der Verwundung: 9. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzung.

Etwa zwei Hand breit unterhalb des linken Knies, in der Wadengegend findet sich eine grosse Wunde mit jauchig stinkenden Muskelfetzen. Eine kleine Wunde findet sich etwa eine Hand breit tiefer neben der lateralen Tibiakante. Beide



Wunden sind durch einen Schusskanal verbunden. Grosse Gefässe sind nicht verletzt. Spaltung des Kanals. Exizision zerfetzter Muskelmassen. Eine zweite, oberflächliche Wunde findet sich in der Schulterblattgegend. Temperatur 39,0. Blutkultur: ergebnislos.

10. 1. 16. Temperatur 38,6. Wunden sehen gut aus.

12. 1. 16. Beinwunde zeigt immer noch nekrotische Muskel- und Faszienfetzen. Starke Sekretion. Abstrichkultur: Anaerobe Streptokokken, Pyocyaneus, Staphylokokken, bewegliche und unbewegliche gasbildende Bazillen.

14. 1. 16. Wunde schmierig. Starker Geruch, sonst gut aussehend. Temperatur abends noch 38,8. Abstrichkultur: Fränkelsche Gasbazillen, Staphylokokken, anaeorobe Streptokokken, Pyocyaneus.

15. 1. 16. Wunde noch schmierig belegt, beginnt aber gut zu granulieren. Fieber fällt ab.

16. 1. 16. Temperatur abends 38. Absonderungen gering, mässige Abstossung lebloser Gewebsfetzen. Abstrichkultur: 1. aus dem Verband: Fränkelsche Gasbazillen, Pyocyaneus, Staphylokokken, anaeorobe Streptokokken. 2. Oberflächlicher Wund-Abstrich nur Staphylokokken und Pyocyaneus. 3. Tiefe der Wunde nach 48 Stunden Gasbildung im Röhrchen, Fränkelsche Gasbazillen.

20. 1. 16. Beide Wunden reinigen sich sehr gut. Abstrichkultur: Gasbazillen und Pyocyaneus.

27. 1. 16. Gute Fleischwärzchenbildung. Temperatur: dauernd fieberfrei. Abstrichkultur: 10 Gasblasen im Röhrchen. Fränkelsche Gasbazillen. Pyocyaneus sehr reichlich.

3. 2. 16. Die Wunde bildet üppige Granulationen. Abstrichkultur aus Verband: reichlich Gasbazillen neben Pyocyaneus und anaeroben Streptokokken. Wunde: Fränkelsche Gasbazillen (spärlich), Pyocyaneus. Aus dem Verband lässt sich auch Bacillus putrificus züchten.

4. 2. 16. Wunden in guter Heilung. Fieberfrei. Der Krankentransport-Abteilung übergeben.

Fall B.

Zeit der Verwundung: 21. 2. 16. Vormittags 10½ Uhr.

Art: Minenverwundung.

Patient kommt unter dem Zeichen ziemlich starken Blutverlustes im Lazarett an und klagt hauptsächlich über Schmerzen im rechten Oberarm. Nach Entfernung des stark durchbluteten Verbandes wird am rechten Oberarm in Höhe des Ansatzes der Delta-Muskelsehne am Oberarmknochen eine fast wagerecht, von vorn nach hinten und aussen verlaufende Minensplitterdurchschussverletzung festgestellt. Der Oberarmknochen zeigt in dieser Gegend falsche Beweglichkeit, verbunden mit starker Druckschmerzhaftigkeit. In der Gegend der rechten Brustmuskulatur ist eine, von etwa der Gegend des Ansatzes des Schlüsselbeins am Brustbein schräg nach aussen und abwärts durch die Weichteile verlaufende, Minensplitterdurchschusswunde festzustellen, deren Ausschussöffnung etwa in der vorderen Achsellinie 4 cm unterhalb der Achselhöhle zu finden ist.

An der Aussenseite des rechten Oberschenkels, und zwar im oberen Drittel sind noch zwei grössere Splitterverletzungen der Weichteile zu sehen. Eine kleine Splitterverletzung findet sich an der rechten Stirnseite.

Abstrich: Brust: Fränkelscher Gasbazillus, s. Tierversuch. Oberarm: Nichts gewachsen.



21. 2. 16. Die Wunde am Oberarm wird etwas erweitert, wobei in der Tiefe eine Splitterung des Oberarmknochens festgestellt wird. Ein Gummirohr wird durchgelegt. Darauf wird in der Länge des ganzen rechten Armes ein Heftpflasterzugverband angelegt.

Der Schusskanal an der rechten Brustseite wird der Länge nach eröffnet und mit steriler Gaze ausgelegt.

Auch die Wunden am Oberschenkel werden scharf erweitert und steril verbunden.

25. 2. 16. Temperatur bewegt sich zwischen 38 und 38,3. Ganz guter Allgemeinzustand. Patient klagt über Schmerzen an den Wunden. Wundabstrich vom Oberarm: Fränkelsche Gasbazillen.

26. 2. 16. Verbandwechsel. Alle Wunden sehen recht gut aus. Keine stärkeren Entzündungserscheinungen in der Gegend der Wunden. Die Wunde an der rechten Brustseite wird mit Jodoformgaze verbunden. Der Heftpflasterzugverband bleibt liegen.

29. 2. 16. Temperatur gestaltet sich von Tag zu Tag günstiger. Verbandwechsel. Alle Wunden sehen gut aus. Erneuerung des sterilen Gazeverbandes.

4. 3. 16. Ganz gutes Allgemeinbefinden. Patient hat fast keine Schmerzen. Wundabsonderung mittelmässig. Verbände bleiben liegen.

Meerschweinchen B.

22. 2. 16. Injektion (mittags 12,15 Uhr) von 2 ccm einer Bouillonaufschwemmung in den rechten Unterschenkel.

4 Uhr nachm. Deutliches Knistern in der Umgebung der Injektionsstelle.

6 Uhr. Am Unterschenkel Sack mit Flüssigkeit, heftige Schmerzen.

11 Uhr abends. Wie oben. Der ganze Unterschenkel hat breiige Konsistenz Deutliches Knistern.

Nachts. Exitus.

Sektionsbefund: Haut des rechten Unter- und Oberschenkels blaurot verfärbt. An der Aussenseite eine Reihe Sugillationen. Injektionsstelle verklebt. Das Unterhautbindegewebe ist im Bereiche der Aussenseite des Unter- und Oberschenkels mässig ödematös. Bei Druck auf die Muskulatur entleert sich aus einer Lücke eine grosse Gasblase. Nach Durchtrennung der oberflächlichen Muskelschicht eröffnet sich eine grosse Höhle, durch die der Nervus ischiadicus frei hindurchzieht und die nur geringe Menge Flüssigkeit enthält (Gashöhle). Die Muskulatur der Umgebung dieser Höhle ist ausserordentlich morsch und stellenweise völlig breiig und abstreichbar. Aus der Tiefe entleeren sich bei der Präparation noch mehrere grosse Gasblasen. Das Unterhautbindegewebe des unteren Bauchteiles ist ebenfalls stark blutig serös durchtränkt. Die Muskulatur ist hier ebenfalls sehr morsch. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Serosa des Darmes überall glatt und glänzend.

Bakteriologischer Befund:

Muskelbrei }
Bauchhöhle } Reinkultur Fränkelscher Gasbazillen.
Herzblut }

Fall P.

Zeit der Verwundung: 3. 2. 16.

Art: Granatsplitterverletzung.

Auf der rechten Halsseite eine kreisrunde einpfennigstückgrosse Wundöffnung mit glatten Rändern. An der rechten Kinnseite unterhalb der Oberlippe eine



einmarkstückgrosse Öffnung; zwischen beiden Wunden besteht ein Schusskanal. 2. Auf der linken oberen Rückenseite zwei Querfinger unterhalb der Schulterblattleiste eine $^{3}/_{4}$ cm im Durchmesser betragende Öffnung mit zerfetzten Rändern. Temperatur 38,4. Erweiterung der Wunden. Es zeigt sich, dass der hintere Kanal nach rechts unten vorne bis zum Schulterblatt verläuft. Aus dem Kanal werden grössere Filzfetzen entfernt.

4\. 2. 16. Temperatur bis 40. Sekretion nicht eiterig, nicht stinkend. Abstrichkultur: Filz aus der Wunde: anaerobe Streptokokken, Fränkelsche Gasbazillen. Tiefe der Wunde: nur Gasbazillen. Oberflächliche Wunde: nichts gewachsen. Blutkultur ergebnislos.

5\. 2. 16. Abfall der Temperatur auf 38,8. Allgemeinbefinden bessert sich.

6\. 2. 16. Temperatur 38,3. Kinnwunde reaktionslos. Der Tampon der Rückenwunde ist mit übelriechenden Eitermassen bedeckt. Aus dem Schusskanal entleeren sich reichliche Massen grünlichgelben stinkenden Eiters.

7\. 2. 16. Temperatur 37,5. Gutes Allgemeinbefinden.

9\. 2. 16. Fieberfrei. Wunden haben guten Abfluss. P. befindet sich noch in Lazarettbehandlung.

Fall T.

Zeit der Verwundung: 18. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzung linker Ellenbogen.

Am linken Ellenbogen an der Streckseite handtellergrosser Hautweichteildefekt. Olekranon abgesprengt. Trizepssehne nach oben gezogen. Am rechten Ellenbogen Loslösung eines Hautlappens von Fünfmarkstückgrösse. Knochen unversehrt.

Revision der Wunde nach Abschnürung des Oberarms mit dem Gummischlauch. Die Gelenkkapsel ist eröffnet. Das untere Oberarmende, das Köpfchen der Speiche, das Ende der Elle und der Nervus ulnaris treten zutage. Unterbindung der blutenden Gefässe und Entfernung des gequetschten Gewebes.

19\. 1. 16. Wunden sehen sehr gut aus. Temperatur 37,6.

21\. 1. 16. Temperatur hat sich in den letzten Tagen zwischen 37,8 und 38,6 bewegt. Allgemeinbefinden gut. Deutliche Verfärbung der Haut und Augen-Bindehäute. Abstrichkultur linker Ellenbogen: unbewegliche Gasbazillen neben Pyocyaneus.

23\. 1. 16. Beginnende Wärzchenbildung an der Wunde, zugleich Auftreten blaugrüner Absonderung.

25\. 1. 16. Temperatur wieder 38,6. Guter Wundabfluss. Abstrichkultur: Fränkelsche Gasbazillen und Pyocyaneus.

28\. 1. 16. Enorme Pyocyaneus-Eiterabsonderung. Tägliche Verbanderneuerung.

29\. 1. 16. Es lassen sich immer noch Gasbazillen aus der Wunde herauszüchten.

2\. 2. 16. Verband durchtränkt mit Pyocyaneus und Gasbazillen.

5\. 2. 16. Allgemeinbefinden ausgezeichnet. Temperatur nicht über 37.

8\. 2. 16. In der Tiefe der Wunde (Muskelspalt) noch immer Gasbazillen. Temperatur nachm. 38,3.

11\. 2. 16. Temperaturschwankungen in den letzten Tagen bis 38,3, neben Pyocyaneus auch noch Gasbazillen. Tierversuch positiv, s. u.

15\. 2. 16. Allgemeinbefinden ausgezeichnet. Gute Wärzchenbildung. Temperatur in den letzten Tagen normal. T. wird der Krankentransportabteilung zur Weiterbeförderung in die Heimat übergeben.



Tierversuch:

Kulturaufschwemmung vom 10. 2. 16 wird einem Meerschweinchen am 11. 2. 16 nachmittags 5 Uhr injiziert. Nach 3 Stunden Knistern in der Gegend der Injektionsstelle.

12. 2. 16. Morgens schwerer Krankheitszustand, kann sich kaum mehr aufrichten.

Nachmittags 2 Uhr Exitus.

Abstrichkulturen vom:

Unterhautbindegewebe des Bauches, } bewegliche und unbewegliche
von der Plazentargegend, } gasbildende Stäbchen.

vom Herzblut: nur unbewegliche Gasbazillen.

Sektionsbefund: Injektionsstelle äusserlich ohne Reaktion. Bei Schnitt durch die Haut nach dem Bauch hin ist das Unterhautbindegewebe sulzig und blutig durchtränkt. Am unteren Teile des Bauches ist diese ödematöse Durchtränkung recht erheblich und reicht bis zum Torax hinauf, ebenso ist die Muskulatur in diesem Teile gelatinös, sulzig und blutig durchtränkt. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Bauchfell überall glatt und glänzend. Keine Beläge, auch nicht fibrinöse. Rechter Uterus enthält einen Embrio, dessen Haut in der Plazentargegend blutig durchtränkt ist. Brusthöhle enthält ebenfalls keine freie Flüssigkeit; keine Pleuritis, keine Perikarditis. Herz ziemlich stark gefüllt. Lungen nicht infiltriert, gut zurückgezogen.

Fall W.

Zeit der Verwundung: 18. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzung am linken Oberschenkel.

Breite Erweiterung der Wunde. Dabei werden eine grosse Anzahl kleinerer und grösserer Knochensplitter des Oberschenkelknochens entfernt, die fast alle spitzkantig und scharf sind. Knochen ist dermassen zersplittert, dass nach Entfernung der Splitter eine 4—5 cm lange Unterbrechung des Oberschenkelknochens entsteht. Auch das Becken zeigt in der linken Hüftgelenkgegend falsche Beweglichkeit. Nach Entfernung grösserer zerfetzter Muskelmassen wird als Ausgang der enormen Blutung ein gut kirschkerngrosses Loch der Vena femoralis profunda festgestellt. Die Vene muss unterbunden werden. Nach dem Erwachen aus der Narkose ziemliche Atemnot. Sauerstoffatmung. Zustand verschlechtert sich immer mehr. Puls wird trotz Kochsalzinfusion und entsprechender Therapie immer schlechter. Exitus.

Bakteriologischer Befund:

1. Abstrichkultur nahe am Knochen
2. Herausgenommenes zerfetztes morsches Muskelgewebe
3. Venenblut

} Fränkelsche Gasbazillen, bei Nr. 2 auch schlanke, längere bewegliche Stäbchen.

4. Abstrich vom amputierten Knochen (nicht gewachsen).

Fall V.

Zeit der Verwundung: 26. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzung.

Guter Allgemeinzustand. Am rechten Unterarm, oberhalb des Handgelenkes eine etwa handflächengrosse Zerreissung der Haut und der darunter liegenden Muskeln und Sehnen, fast ausschliesslich der Streckseite.



Die Speiche zeigt falsche Beweglichkeit.

Freilegung der Wunde, Entfernung von Knochensplittern.

28. 1. 16. Abstrichkultur aus der Wunde: Gasbazillen (unbewegliche).

29. 1. 16. Temperatur 38,8. Am oberen Teil der Wunde nicht sehr ausgedehnte Schwellung, Rötung und Druckschmerzhaftigkeit der angrenzenden Weichteile. Erweiterung der Wundöffnung. Aus dem Verband lassen sich Streptokokken und Gasbazillen züchten, aus der Wunde selbst nur Gasbazillen (weniger reichlich als aus dem Verband).

3. 2. 16. Temperatur geht allmählich herab, eitrige gute Wundabsonderung. Wunde sieht gut aus. Abstrichkultur: Gasbazillen und hämolytische Streptokokken.

7. 2. 16. Fieberfrei, guter Allgemeinzustand, reichliche eitrige Wundabsonderung. Bakteriologischer Befund wie oben.

15. 2. 16. Guter Allgemeinzustand, dauernd fieberfrei. Wunde sieht gut aus, granuliert gut, wenig eitriger Belag.

Abstrichkultur vom 13. 2. 16 ergab neben Streptokokken und Fränkelschen Gasbazillen auch noch bewegliche längere schlankere Stäbchen.

16. 2. 16. Der Krankentransportabteilung übergeben.

Fall F.

Zeit: 2. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzung.

Am linken Unterschenkel vorne eine zirka fünfmarkstückgrosse Wunde, an der Rückseite des Unterschenkels eine zehnpfennigstückgrosse Wundöffnung. Das Bein zeigt in der Wundgegend falsche Beweglichkeit. Aus der Wunde werden grössere Knochensplitter und zerfetzte Muskelmassen entfernt. Unterbindung von blutenden Gefässen, Erweiterung der Wunde. Wundabstrichkultur: nichts gewachsen.

4. 2. 16. Temperatur 38,8. Die Wunde sieht im allgemeinen gut aus.

5. 2. 16. Temperatur auf 39,6 gestiegen. Wunde sieht gut aus. Abstrich aus der Wunde Staphylokokken, starke Gasbildung: Fränkelsche Gasbazillen, siehe Tierversuch.

7. 2. 16. Temperatur 39,6. Es werden noch einige Knochensplitter entfernt sowie beiderseits die Wunden nach oben und unten erweitert.

9. 2. 16. Temperatur schwankt zwischen 38 und 39. Patient in den letzten Tagen ziemlich blass. Wenig eitriger Abfluss. Keine erheblichen Schmerzen. Abstrichkultur: massenhaft Gasbazillen neben Staphylokokken.

11. 2. 16. Temperatur noch über 39. Vermehrter eitriger Abfluss.

14. 2. 16. Temperatur noch dauernd zwischen 38 und 39. Allgemeinzustand wesentlich herabgesetzt. Ziemlich starke Eiterabsonderung.

16. 2. 16. Sehr starke Schmerzen. Wunden sehen gut aus. Stark eitrige Absonderung. Immer noch reichlich Gasbazillen neben Staphylokokken.

19. 2. 16. Temperaturen bewegen sich jetzt am Abend selten über 38. Allgemeinzustand hat sich gebessert. Gasbazillen noch immer in Kultur. F. ist noch in Behandlung im Lazarett.

Tierversuch:

2 ccm einer Bouillonkulturaufschwemmung werden am 7. 2. 16 vormittags 10 Uhr einem Meerschweinchen injiziert. Nach drei Stunden hat sich in der Gegend der Injektionsstelle eine knisternde Gasblase entwickelt. Nach sechs Stunden Nachschleppen des rechten hinteren Beines. Knistern am Bauch zu fühlen.



11 Uhr nachts: noch relativ guter Allgemeinzustand. Die zirka dreimarkstückgrosse Gasblase am Rücken wird flacher. Knistern überall in der Umgebung.

8. 2. 16. 8 Uhr morgens in extremis: Haut am Bauch geplatzt. Es hat sich Flüssigkeit entleert. Morgens 9 Uhr: Meerschweinchen wird mit Äther getötet.

Sektionsbefund: An der rechten Hüfte im Bereich der Injektionsstelle sind die Haare abgeschilfert. Die Haut ist feucht. An der Innenseite des Unterschenkels liegt die Muskulatur frei. Die Haut lässt sich im Bereich des rechten Ober- und Unterschenkels und des Bauches bis zum Thorax ohne weiteres abheben. Unter der Haut der abhängigen Partien reichlich blutigseröse Flüssigkeit. Die Muskulatur des rechten Ober- und Unterschenkels ist blutig durchtränkt. An einzelnen Stellen befinden sich intramuskuläre Hämatome. Die Muskulatur ist sehr brüchig und morsch. Eitriges Sekret ist nicht zu finden. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Milz nicht vergrössert, ziemlich dunkel. Urin leicht getrübt. Keine Entzündung der serösen Häute. Lungen ohne Besonderheit.

Bakteriologischer Befund:

Abstrichkulturen von der Bauchgegend, von der Schenkelmuskulatur, vom Urin, vom Herzblut: Reinkultur von Fränkelschen Gasbazillen.

Fall H.

Zeit der Verwundung: 28. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzung.

An der Streckseite des linken Oberschenkels. Handbreit unter der Leistenbeuge einpfennigstückgrosse Einschussöffnung, in gleicher Höhe nach aussen davon in einer Entfernung von 5 cm befindet sich die Ausschussöffnung. Schusskanal ermöglicht leicht Einführung von Tamponade. Temperatur 37,6. Abstrichkultur steril.

30. 1. 16. Temperatur 38,6. Die Decke des Schusskanals wird mit der Schere eröffnet. Gewebe darunter sieht missfarben aus. Abstrichkultur ergibt Gasbazillen neben Pyozyaneus.

1. 2. 16. Wunde sieht gut aus. Temperatur 37,1. Unbehinderte Wundabsonderung.

5. 2. 16. Temperatur normal. Wunde sieht gut aus. Aus dem Verband lassen sich neben Pyozyaneus Gasbazillen züchten.

H. wird der Krankentransportabteilung überwiesen.

Fall R.

Zeit der Verwundung: 28. 1. 16.

Art: Granatsplitter.

An der Innenseite der linken Wade eine pflaumengrosse Einschusswunde, von der eine verschmutzte Wundtasche nach abwärts führt. Unter der Haut der Wundumgebung feines Knistern zu fühlen.

Die nach abwärts führende Wundtasche wird sofort gespalten. Der Schusskanal ist in der Wadenmuskulatur nicht weiter zu verfolgen.

29. 1. 16. Wunde wird noch etwas weiter eröffnet, sieht sonst gut aus. Keine Infektionszeichen.

Abstrichkultur: Gasbazillen. Da am anderen Tag Wundreinigung und Wundheilung reaktionslos vor sich geht, wird der Verwundete zur Weiterbeförderung der Krankentransportabteilung übergeben.



Fall: S.

Zeit der Verwundung: 23. 1. 16.

Art der Verwundung: Granatsplitterverletzung.

An der Aussenseite des linken Oberschenkels $1^1/_2$ Handbreite über der Kniescheibe eine zweimarkstückgrosse verunreinigte Wunde mit zerquetschten Umrandungen, unbedeutende Schwellung in der Umgebung, Schwellung an der Vorderseite des Oberschenkels oberhalb des Kniegelenks. Abstrichkultur: ohne Erfolg.

Breite Spaltung der Wunde. Fremdkörper wird nicht vorgefunden.

24. 1. 16. Temperatur normal. Wunde sondert reichlich ab.

26. 1. 16. Abstrichkultur: Fränkelsche Gasbazillen. Pyozyaneus.

28. 1. 16. Temperatur auf 38,6 gestiegen. Wunde reinigt sich, sieht gut aus.

29. 1. 16. Abstrichkultur: Gasbazillen, Pyozyaneus, Staphylokokken.

30. 1. 16. Absonderung lässt nach. Es besteht gelbliche Verfärbung an der oberen Wadengegend (vom Geschosssplitter herrührend?).

1. 2. 16. Temperatur in den letzten Tagen normal. Kleiner Granatsplitter sechs Querfinger breit oberhalb des äusseren Oberschenkelknöchels, dicht unter der Haut.

4. 2. 16. Aus der Wundhöhle nach dem Granatsplitter zu mässige Eiterung. Die übrige Wundhöhle in guter Heilung begriffen. Abstrichkultur: Gasbazillen. Pyozyaneus.

9. 2. 16. Abstrichkultur: Derselbe Befund.

14. 2. 16. Gute Wundheilung, gesunde Fleischwärzchenbildung. S. wird der Krankentransportabteilung zur Weiterbeförderung übergeben.

Fall Wi.

15. 3. 16. Wurde gestern abend durch Gewehrgranate am rechten Oberschenkel verwundet.

Kräftiger Mann. Anscheinend ziemlich starke Schmerzen im Oberschenkel, der stark nach aussen rotiert gehalten wird. Knochenbruch klinisch nicht nachweisbar.

Im oberen Drittel des rechten Oberschenkels etwas ausserhalb des Knochens ein ziemlich kleiner Einschuss, davon nach schräg oben innen etwa 8 cm entfernt ein zweiter, etwas grösserer Einschuss; kein Ausschuss.

Röntgenaufnahme: zwei ziemlich gleichgrosse rechteckige Splitter in der Muskulatur: einer ausserhalb und seitlich in der Ebene des Oberschenkelknochens, der zweite innerhalb und weiter hinter dem Oberschenkelknochen, wesentlich tiefer gelegen als der äussere.

Wundrevision: Spaltung der Einschüsse; Verfolgung der Wundkanäle, aus denen ziemlich leicht beide Splitter mit Kornzange entfernt werden können. Es handelt sich um durch Einkerbungen vorgebildete Granatsplitter von ganz gleicher Form und Grösse; neben dem äusseren Splitter liegt noch ein kleines zackiges Weissblechstück, das auch entfernt wird.

Abends 39,0 ohne Zunahme der Pulsfrequenz.

Wundrevision ergibt nichts Besonderes.

16. 3. 16. Temperatur bleibt hoch (39,0). Puls aber niedrig. Verband stark durchtränkt, wird erneuert.

17. 3. 16. Temperatur auf 37,8 gefallen. Puls 88.



Verbandwechsel. Der rechte Oberschenkel erscheint verdickt in der Umgebung der Wunden und ist namentlich in der Tiefe druckempfindlich. Aus den Dräns quillt reichlich Eiter. Da die Abflussverhältnisse für die Wundabsonderungen nicht ausreichend erscheinen, wird im Ätherrausch beiderseits, auf der Innenseite tiefer gelegen als aussen, eine kleine Gegenöffnung angelegt und die Wundhöhle durchdräniert, trockener Verband.

Seit heute fällt auf, dass der Kranke im ganzen eine ikterusähnliche Gelbfärbung der Haut zeigt.

17. 3. 16. Abends. Temperatur nach dem heutigen Eingriff auf 40,2 angestiegen. Puls dabei nur 88! Fühlt sich dabei im ganzen nicht schlecht, im Bein keine wesentlichen Schmerzen. Weichteile oberhalb und unterhalb des Verbandes überall weich, nicht druckempfindlich.

18. 3. 16. Temperatur noch 39,8. Puls 90, kräftig, regelmässig.

Allgemeineindruck günstiger als gestern, frischer und lebhafter. Gelbfärbung der Haut ist etwas zurückgegangen. Urin völlig klar, von normaler Farbe, Eiweiss negativ, Blut negativ, Gallenfarbstoff negativ.

Verbandwechsel: Wunden in starker eitriger Sekretion, die guten Abfluss hat.

Schwellung des Oberschenkels ist zurückgegangen, ebenso die Druckempfindlichkeit. Nirgends Knistern, in den Wunden keine Gasbläschen nachweisbar.

Wundabstrich: Fränkelsche Gasbazillen und Staphylokokken.

Blut: Nur Fränkelsche Gasbazillen. — Siehe Tierversuch.

Abends Temperatur auf 39,0 heruntergegangen; Allgemeinzustand durchaus befriedigend.

19. 3. 16. Zunehmend abfallende Tendenz des Fiebers. Heute morgen 38,3. Subjektives Wohlbefinden. Puls um 90 herum, kräftig. Gelbfärbung der Haut blasst sichtlich ab.

Wundverhältnisse wie gestern.

20. 3. 16. Temperatur auf 37,2 herunter. Puls auf 72. Der Kranke sieht frisch aus, fühlt sich sehr wohl. Verbandwechsel. Starke Absonderung dickflüssigen Eiters. Schwellung der Weichteile fast ganz behoben.

22. 3. 16. Völlig entfiebert (36,5). Puls 78. Wohlbefinden. Haut fast ganz abgeblasst. Patient ist noch in Lazarettbehandlung.

Meerschweinchenversuch am 19. 3. 16.

12,30 Uhr mittags. Injektion von 2 ccm Aufschwemmung in die linke Hinterbeingegend.

Nach 2 Stunden starke Schmerzhaftigkeit daselbst, nach 3 Uhr deutliches Knistergefühl, gegen 7 Uhr abends papiernes Knistern, das auch unter der Bauchhaut gefühlt wird. Nachts Exitus.

Sektionsbefund: Injektionsstelle am rechten Oberschenkel äusserlich nicht entzündlich erscheinend. Unterhautbindegewebe leicht ödematös. Die tieferen Muskelschichten sind am Unterschenkel im Bereich des Ischiadikus sehr morsch. In der Kniebeuge liegt der Ischiadikus auf einer grossen Gasblase. Die morsche Muskulatur ist zum Teil etwas blutig durchtränkt und ziemlich feucht. Aus den Muskelinterstitien entleeren sich auf Druck kleinste Gasblasen und ödematöse Flüssigkeit. Unterhautbindegewebe der abhängigen Partien des Bauches stark blutig ödematös durchtränkt. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit, kein Eiter. Bauchfell überall glattglänzend. Milz ziemlich dunkel, nicht wesentlich vergrössert. Nieren ohne Besonderheiten. Übrige Organe ohne Befund. Lungen



überall lufthaltig, nicht infiltriert, Herz ohne Besonderheiten. Brustkorb keine freie Flüssigkeit.

Abstrichkulturen von den verschiedensten Körpergegenden
Herzblut: } Reinkultur Fränkelscher Gasbazillen.

Fall R.

Zeit der Verwundung: 4. 2. 16.

Art der Verwundung: Granatsplitterverletzung.

An der Beugeseite des rechten Unterarms unterhalb des Ellenbogengelenkes fünfmarkstückgrosse Wunde. Schusskanal verläuft nach der Streckseite zu nach abwärts und innen. Hier zehnpfennigstückgrosse Ausschusswunde.

Wunde wird erweitert. Zerfetzte Muskelmassen und Filzstückchen werden entfernt. Temperatur 38,6.

6. 2. 16. Temperatur 40. Wunden sehen trocken und missfarben aus.

8. 2. 16. Noch weiter Temperatur bis über 40 bei gutem Allgemeinzustand. Etwas oberhalb der Wunde leichte Schwellung und Rötung. Wunde wird noch mehr erweitert. Abstrichkultur: unbewegliche Gasbazillen und Staphylokokken.

10. 2. 16. Temperatur dauernd bis 40. Die Muskeln, die über dem Schusskanal liegen, werden durchtrennt. Abstrichkultur: Staphylokokken und unbewegliche Gasbazillen. Blutkultur: ergebnislos.

14. 2. 16. Temperatur seit dem 11. 2. 16 zur Norm abgefallen, sehr erhebliche Wundeiterabsonderung.

19. 2. 16. Eiterabsonderung hat nachgelassen. Normale Temperatur. Wird der Krankentransportabteilung zur Rückbeförderung übergeben.

Äusserlich weisen keinerlei Erscheinungen darauf hin, dass es sich um eine Gasbazilleninfektion handelte.

Fall J.

Zeit der Verwundung: 22. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzung.

In der Beugestellung des linken Oberschenkels findet sich im mittleren Drittel ein Hautmuskeldefekt von über Handtellergrösse. Die Adduktoren sind zum Teil durchtrennt.

Eingehen in die Tiefe und Entfernung abgestorbenen Gewebes. Nach einer Stunde muss eine blutende Vene unterbunden werden. Abstrichkultur aus der Wunde: unbewegliche Gasbazillen. Aerob nichts gewachsen.

25. 1. 16. Temperatur 38 in den letzten Tagen. Wunde sieht gut aus. Abstrichkultur: unbewegliche und längere, zum Teil in Ketten sich gliedernde, schlankere, bewegliche Stäbchen.

27. 1. 16. Temperatur steigt auf 39. Wunden sehen sehr gut aus. Abstrichkultur: gleiches Bild wie am 25. 1. 16 neben Koli und Pyozyaneus.

2. 2. 16. Temperatur stets gegen 38. Keine Zeichen von weiterschreitender Infektion. Bakteriologisch das gleiche Bild wie am 25. 1. 16.

8. 2. 16. Wundabsonderung hat beträchtlich nachgelassen. Gute Wärzchenbildung. In den letzten Tagen Temperatur nicht über 37,5. Es lassen sich noch Gasbazillen aus der Wunde züchten.

15. 2. 16. Wunde sieht sehr gut aus, wenig eitriger Belag. Wärzchenbildung schreitet fort. Temperatur in den letzten 10 Tagen normal. Allgemeinbefinden ausgezeichnet. J. wird der Krankentransportabteilung übergeben.



Schwere Krankheitsbilder pflegen in der Regel infizierte Gelenke auszulösen. Auch von dem — wie nach dem Befund wenigstens angenommen werden musste — streng lokal gebliebenen Herd aus kommt es leicht zur Einschwemmung von Bakterien ins Blut.

Fall F.

Zeit der Verwundung: 28. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzungen oberhalb des linken Knies.

An der Innenseite des Oberschenkels eine einmarkstückgrosse Einschussöffnung. Knie angeschwollen, druckschmerzhaft.

28. 1. 16. Röntgenplatte zeigt einen grossen Granatsplitterschatten im Schatten des Condylus medialis des Oberschenkelknochens.

29. 1. 16. Temperaturanstieg auf 38,7. An der Rückseite des Kondylus wird im Knochengewebe ein walnussgrosser zackiger Granatsplitter vorgefunden und nach Freilegung mit dem Meissel entfernt.

Bakteriologischer Befund:

Zwei Filzstückchen aus dem Schusskanal Tiefe der Wunde (Knochenstückchen) Abstrich aus der Tiefe der Wunde Filz aus der tiefsten Stelle der Wunde	Reinkultur Fränkelscher Gasbazillen.

31. 1. 16. Sehr erhebliche Schmerzen im Kniegelenk. Verbandwechsel. Eitriger Belag in der Tiefe. Abflussmöglichkeit durch neue Schnittöffnungen an der Aussenseite des Knies oberhalb der Kniescheibe. Abstrichkultur aus Kniewunde: neben Koli Fränkelsche Gasbazillen.

1. 2. 16. Guter Wundabfluss. Abstrichkultur aus Wunde: reichlich Gasbazillen neben anhämolytischen Streptokokken, Koli.

2. 2. 16. Temperatur über 39. Blutkultur anaerob; Fränkelsche Gasbazillen, auf der Blutplatte feine grünliche Kolonien, die sich beim Weiterzüchten als Kolonien von Streptokokkus viridans erweisen. (Werden im Blute abgetötet. „Virulenz-Versuch" nach Schottmüller[1]).

3. 2. 16. Allgemeinzustand bei dem dauernden Fieber über 39 sehr herabgesetzt. Zwei Abstrichkulturen aus der Kniewunde ergeben wieder Gasbazillen und anhämolytische Streptokokken, Pyozaneusbazillen.

5. 2. 16. Nach dem Verbandwechsel steigt die Temperatur noch weiterhin auf 40. Wunde hat guten Abfluss. Aus dem Verband lassen sich, wenn auch verspätet, neben Pyozaneus Fränkelsche Gasbazillen züchten.

7. 2. 16. Abends Temperatur 40,5. Erbricht mehrmals. In der Umgebung der Wunde sind keine Zeichen für eine fortlaufende Infektion festzustellen. Wunden sehen gut aus. Gute Wundabsonderung.

8. 2. 16. Wundabstrich-Kultur: Streptokokken, Fränkelsche Gasbazillen.

9. 2. 16. Blutkultur: gegen die aerobe Schicht zu in der Zylinderkultur wachsen bis zu einer Tiefe von zirka 2 cm deutliche kleinere Kolonien, die kein Gas bilden und sich als bewegliche schlankere Stäbchen (gram +) erweisen. Beim Weiterzüchten bilden diese Kolonien Gas. Das Meerschweinchen reagiert aber nur mit örtlichen intensiven Erscheinungen und ist nach einem Tag wieder mobil. Da die Temperatur ständig in den letzten Tagen über 40 stehen

[1]) Beiträge zur Klinik der Infektionskrankh. und zur Immunitäts-Forschung. Bd. 2. (Festschrift etc.)



geblieben ist, wird die Kniescheibe in der Mitte quer durchsägt und die beiden Hälften nach oben und unten umgeschlagen. Der ganze Bandapparat des Kniegelenkes sieht schmutzig grau verfärbt aus. Eine Eiterretention ist nirgends wahrzunehmen.

11. 2. 16. Temperatur gestern und heute etwas zurückgegangen. Wundabsonderung nicht erheblich. Allgemeinzustand hat sich etwas gebessert.

13. 2. 16. Abendtemperaturen wieder höher gegangen (über 39). Eiter hat überall guten Abfluss. Abstrichkultur aus der Tiefe in der Nähe des Epikondylus internus: enorme Gasbildung, (unbewegliche und bewegliche gasbildende Bazillen) Streptokokken (anhämolytische) und Pyozyaneus.

16. 2. 16. In den letzten Tagen Temperatur etwas zurückgegangen, guter Wundabfluss.

Patient befindet sich noch in Behandlung. Prognose quoad vitam immer noch stark getrübt.

Eigentümlich erschien die Tatsache, dass die Wundinfektion um so harmloser verlief, je reichlicher die Wundsekretion vonstatten ging. Besonders war dies der Fall bei Mischinfektion mit Pyocyaneus, wie uns z. B. der Fall Ad. lehrte.

Man könnte an die Möglichkeit denken, der Gasbazillus sei durch Pyocyaneus in seiner Wirksamkeit abgeschwächt oder gar abgetötet worden; dies ist durchaus nicht der Fall. Es liess sich nämlich feststellen, dass aus den mit Pyocyaneus-Eiter durchtränkten Verbandstückchen, die Gasbazillen viel leichter und meist in relativ grösserer Zahl herauszuzüchten waren, als aus der Wunde selbst. Die Gasbazillen waren also nicht zugrunde gegangen, sie waren nur mit dem Eiter aus den feinsten Spalten und Buchten mit herausgeschwemmt worden. Eine Abschwächung des Erregers in seiner Virulenz konnte auch auf Grund von Tierversuchen nicht festgestellt werden. Durch die Eiterung wurde die Reinigung der Wunde ganz erheblich erleichtert.

Schwerere Krankheitsbilder zeigten sich bei Mischinfektionen des Gasbazillus mit dem anaeroben Streptococcus putridus (Schottmüller).

Wie wir von Schottmüller wissen, siedelt sich gerade dieser Erreger mit Vorliebe an Thromben an, dort Thrombo-phlebitis erzeugend und so als Schrittmacher für andere Erreger fungierend.

Dass es dabei auch zu Metastasenbildung kommen kann, ist wohl erklärlich. Fälle dieser Art sind uns denn auch nicht so selten entgegengetreten. Der unten beschriebene Fall G. wies eine solche Metastasenbildung an einem Körperteil auf, der äusserlich nicht geschädigt schien.



Fall G.

Zeit der Verwundung: 5. 2. 16.

Art: Vielfache Weichteilverletzung durch Granatsplitter.

Rechtsseitige Beckenknochenverletzung.

1. In der Mitte des linken Unterschenkels querverlaufende, 3 cm lange Fleischwunde. Durch eine fingerbreite Hautbrücke von ihr getrennt, eine 2 cm breite, fünfpfennigstückgrosse Wunde. Oberhalb dieser Wunde an der vorderen Aussenseite eine 2 cm lange Wunde, etwas tiefer gelegen eine 2. ebensolche Wunde.

2. Dicht unterhalb des Kniegelenkes an der Aussenseite durch eine 3 Finger breite Hautbrücke getrennt 2 etwa 1 cm lange Wunden.

3. Am oberen Teil an der Innenseite des linken Unterschenkels 1 Finger breit von der hinteren Schienbeinkante entfernt, eine 1 cm lange Wunde, abwärts davon eine ebensolche querverlaufende Wunde.

4. Am linken Oberschenkel in der Nähe des grossen Rollhügels, durch eine 3 Finger breite Hautbrücke getrennt, 2 einpfennigstückgrosse Wunden.

5. Etwas über der Mitte des linken Oberschenkels an der inneren hinteren Seite eine 3 cm längsverlaufende Wunde.

6. An der Innenseite des rechten Oberschenkels 3 Finger breit unter dem Leistenbande eine 1 cm lange Wunde, nach hinten abwärts eine 2 cm lange längsverlaufende 2. Wunde.

7. In der Kniekehle des rechten Beines vielfache, schwärzlich verfärbte, kirschkerngrosse Hautverletzungen. Eine etwas grössere Hautwunde ist 3 Finger breit oberhalb des Rollhügels des rechten Oberschenkels. An der Aussenseite des Beckens eine kleine, handtellergrosse Hautfleischwunde nach abwärts. In Richtung auf den vorderen oberen Darmbeinstachel besteht Schwellung und blutige Verfärbung.

8. In der Mitte der linken Handfläche zwischen 3. und 4. Mittelhandknochen eine pfenniggrosse Wunde; auf dem Handrücken gerade gegenüber eine hirsekorngrosse Wunde.

ad 1. Hautwunde wird gespalten, Wundhöhle freigelegt. Das Wadenbein erweist sich als zersplittert.

ad. 2 und 3. Wunden stehen mit einander in Verbindung.

ad 4. Hautbrücke gespalten. Wunde nur oberflächlich.

ad 5. Wunde führt in eine grosse Wundhöhle. In der Tiefe der Höhle ein Granatsplitter von zirka 3 cm Durchmesser, der mit grossen Filzpfropfen bedeckt ist. Wundhöhle erweitert.

ad 8. Der Finger kommt in eine grosse Wundhöhle oberhalb des rechten Hüftgelenkes, von dort auf die Beckenschaufel, die angeschlagen ist, nach dem vorderen Darmbeinstachel zu. Dort wird eine Gegeninzision angelegt. Ein Granatsplitter von 3 cm Durchmesser wird entfernt. Die anderen Wunden werden revidiert, sie ergeben nichts Besonderes. Keine Lähmungserscheinungen. Bakteriologischer Befund:

Abstrich von Wunde 1. Nichts gewachsen.

Abstrich, von Wunde 4: Gasbildung in der Kultur, enthält nur stark bewegliche positive Stäbchen. Siehe Tierversuch.

Abstrich von Wunde 8:

a) Filz aus dieser Wunde
b) Filz vom Granatsplitter dieser Wunde
c) Uniformstücke

} starke Gasbildung der Kulturen, sie enthalten sehr bewegliche und unbewegliche Stäbchen neben anaeroben Streptokokken.



6. 2. 16. Patient seit heute benommen, leicht gelbliche Verfärbung der Haut und Schleimhäute, beschleunigte Atmung und Puls. Blutkultur: nichts gewachsen.

7. 2. 16. Nachts sehr unruhig. Temperatur etwas herabgegangen. Puls und Atem noch stark beschleunigt.

8. 2. 16. Ausser der Wunde 4, 6 und 8 alle Wunden schmierig belegt, starker Geruch. Abstrichkulturen aus Wunden 2, 7, 8 starke Gasbildung. Aus Wunde 8 lassen sich unbewegliche Stäbchen, aus den anderen Wunden bewegliche schlanke Stäbchen z. T. mit Vakuolen, neben anaeroben Streptokokken züchten.

9. 2. 16. Temperatur über 40, schlechter Puls. Über den Lungen Rasselgeräusch ohne Dämpfung.

10. 2. 16. Blutentnahme: keine Gasbildung in Kultur. In der Anaerobenschicht zahlreiche feine z. T. wolkige Kolonien, die erst beim Umzüchten in Traubenzuckerröhrchen Gas bilden und sich als bewegliche Stäbchen erweisen. Sie sind schlanker als Fränkelsche Gasbazillen, zum Teil haben sie an beiden Enden Vakuolen. (Gasbildung schon nach 3 Stunden!)

12. 2. 16. Beim Verbandwechsel zeigen sich alle Wunden auffällig trocken, Umgebungen ohne entzündliche Erscheinungen. Allgemeinzustand unverändert ungünstig. Ikterus stärker geworden. Motorische Unruhe. Bewusstsein benommen.

13. 2. 16. Allgemeinzustand unverändert. Am rechten Ellenbogen und am Unterarm starke entzündliche Rötung. Schwellung und Schmerzhaftigkeit. (Hier befand sich keine äussere Wunde). Über dem Schleimbeutel am Ellenbogen Wellenbewegungen nachweisbar.

Spaltung der Haut bis auf Faszie, überall stinkende Eiteransammlung, Muskulatur an der Beugeseite des Oberarms sulzig durchtränkt. Die Herzschwäche nimmt gegen abend immer mehr zu. Abends 7 ½ Uhr Exitus. Bakteriologischer Befund:

Abstrichkultur-Eiter: anaerobe Streptokokken. Muskelödem: nichts ge wachsen. Blutkultur: anaerobe Streptokokken.

Tierversuch: Von Stamm G. vom 5. 2. 16 aus Wunde 4 werden am 7. 2. 16, 11¾ Uhr vormittags je 2 ccm Bouillonaufschwemmung einem Meerschweinchen und einem Kanichen unter die Rückenhaut eingespritzt. Beide Tiere gehen unter schweren Allgemeinerscheinungen (keine Gasblasenbildung), (am 8. 2. 16 das Meerschweinchen, am 9. 2. 16 das Kaninchen) zugrunde.

Sektionsbefund des Meerschweinchens: Tier liegt auf der Seite, versucht sich vergeblich aufzurichten, bei starker Erschütterung der Unterlage, bei Reizung des Felles klonische Zuckungen in allen 4 Extremitäten. Trismus fraglich. Einen Finger breit nach vorne von der Injektionsstelle entfernt sieht die Haut etwas gerötet aus. Nach Narkose Eröffnung der Injektionsstelle. Bei Spaltung des Fells von hier aus nach vorne nach der rechten Achsel zu quillt massenhaft trübe, seröse Flüssigkeit hervor, die besonders stark unter der ganzen Bauchhaut vorhanden ist. Hier zeigt das Unterhautbindegewebe auch sulzige Beschaffenheit. Dieselben Erscheinungen in der Achselhöhlengegend nach dem Rücken hin abnehmend. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Seröse Häute glatt, glänzend. Übrige Organe o. B. Gehirnsektion bietet nichts Auffallendes. Kein Ödem.

Bakteriologischer Befund: Abstrichkulturen aus Achselgegend, Unterbauchgegend, Urin, Herzblut: überall stark bewegliche schlanke, zum Teil in Kettenform auftretende, grampositive, gasbildende Stäbchen.



Sektionsbefund des Kaninchens: Leichenstarre gelöst. Injektionsstelle aussen reaktionslos. Unterhautbindegewebe in einem zirka 5 bis 10 cm grossen Bezirk blutig durchtränkt, ebenso die darunter liegende Muskulatur. Bindegewebe über der rechten Bauchseite ziemlich reichlich blutigserös durchtränkt. Gasblasen nicht nachweisbar. Der Injektionskanal reicht bis in den rechten Iliopsoas. Hier findet sich ein fast taubeneigrosses Hämatom. Nach Entfernung desselben zeigt sich der entsprechende Teil des Muskels stark verändert und blutig durchtränkt. Die Därme darunter sind von einigen Fibrinfädchen bedeckt. Rechter Leberlappen stark hyperämisch. In der Brusthöhle beiderseits einige ccm leicht blutig gefärbter seröser Flüssigkeit. Lungen lufthaltig, gut zusammengezogen. Auf Perikard und Pleura reichliche Fibringerinnsel. Die Infektion war also nach Zerfall des Muskels auf das Peritoneum übergegangen und hatte eine allgemeine Sepsis verursacht.

Bakteriologischer Befund: Abstrichkulturen aus Inzisionsgegend, zerfallenem Muskel, Bauchhöhle, Pleuraraum, Perikard, Herzblut zeigen überall starke Gasbildung, und enthalten bewegliche grampositive schlanke Stäbchen analog dem Befund beim Meerschweinchen.

II. Allgemeine Infektion.

a) Thrombophlebitische Form der Gasbazillensepsis.

Diese Erkrankung bietet uns all die Kriterien, die uns von anderen Erregern her bekannt sind. Sie ist häufig chronisch verlaufend. Niedrige Temperatursteigerungen, nicht selten sogar fieberfreie Tage, wechseln mit Schüttelfrösten, Euphorie, in manchen Fällen leichter Ikterus, sekundäre Anämie, zu der noch bei der Gasbazilleninfektion Auftreten von Myelozyten kommt, können über die Art des Infektionserregers auch hier hinweg täuschen.

Die Gasbazillen lassen sich aber in vielen Fällen nicht schwer vor oder im Anfang des Schüttelfrostes, manchmal auch nach grösserem Verbandwechsel, nach operativen Eingriffen, nach Exzitationen bei Narkosen aus dem Blute züchten.

Römer[1]) berechnet die Lebensdauer der einzelnen Bakterien im Blute durchschnittlich folgendermassen:

Für	aerobe Staphylokokken	bis	1 1/2	Stunden.
„	anaerobe Streptokokken	„	1 1/2	„
„	aerobe Staphylokokken	„	2	„
„	Bact. coli	„	1 1/2	„
„	Bac. phleg. emphys. (Fränkel)	„	3 1/2	„
„	Strepto. erysipelat.	„	5	„

Bei Fall K. gelang es mir sogar 4 Stunden nach dem Schüttelfroste noch Gasbazillen im Blute nachzuweisen.

[1]) Römer, Beiträge zur Klinik der Infektionskr. und Immunitätsforschung. Bd. I. H. 2.



Die Tatsache, dass Gasbazillen in die Blutbahn übertreten und kreisen können, ist schon seit mehreren Jahren bekannt. An der Schottmüllerschen Krankenabteilung wurde der Gasbazillus (Fränkel) bis Juli 1914 bei Fällen von infizierten Aborten in weit über 60 Fällen aus dem Blute durch Kultur nachgewiesen.

Wenn wir in Betracht ziehen, dass bei 8 solchen Fällen, in denen der Erreger in Reinkultur aus dem Blute gezüchtet wurde, keinerlei pyrogene Reaktion zu bemerken war, dass 13 Gasbazillen-Bakteriämien mit einem einmaligen Schüttelfrost antworteten, so können wir uns nicht allein mit der Ansicht Pribrams begnügen, dass die Eigenart und Foudroyanz dieser (Anaeroben-) Sepsis ihre volle Erklärung in der bakteriologischen Eigenart der Anaerobier findet. Auch „dass dank der eigenartigen Fähigkeit" — wie Pribram[1]) an anderer Stelle schreibt — „das Muskelgewebe für sich als unschädlichen und brauchbaren Nährboden zu präparieren, die Anärobier sich ungemein rasch verbreiten, leichter als jede andere Bakterienart ins Blut übertreten und zu tödlicher Sepsis führen", kann uns keine genügende Erklärung für den manchmal so foudroyanten Verlauf der Gasphlegmone geben. Dass sich aber Gasbazillen (hoch virulente, wie ich am Tierversuch bestätigt fand) an den zertrümmerten Muskelpartien der Wunden ansiedeln können, ohne Gasphlegmone oder Sepsis zu verursachen, glaube ich bei der Besprechung der Gasbazilleninfektion der offenen Wundhöhle zur Genüge bewiesen zu haben.

Eine einmalige Bakterieneinschwemmung ins Blut kann noch nicht als Sepsis oder „Blutinfektion" aufgefasst werden. Blut tötet Gasbazillen genau so ab, wie andere Erreger (Streptokokken, Staphylokokken, Koli etc.).

Eine Vermehrung von Gasbazillen im Blut ist noch nicht festgestellt worden, mit Ausnahme in der Agone vielleicht, ist dies auch im höchsten Grade unwahrscheinlich. Eine Gasbildung im strömenden Blut ist ebenfalls nicht als erwiesen zu erachten. Dies darf uns nicht verwunderlich erscheinen; geht doch schon, wie oben erwähnt, die Gasbazilleninfektion des Peritoneums z. B. auch nur mit seröser Exsudation und nicht mit Gasbildung vor sich.

Anders dagegen sind die Verhältnisse in den Lymphwegen. Die Gasbazillen siedeln sich mit Vorliebe in den Lymphgefässen an, und aus der dauernden Einschwemmung der Gasbazillen von der Lymphe ins Blut erklären sich die katastrophalen Erscheinungen, die an letzter Stelle näher beschrieben werden sollen. Pathologisch-anatomische

[1] Pribram, Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 41.



Bilder lassen z. B. die parametralen Lymphspalten bei infizierten Aborten vollgepfropft mit Gasbazillen erscheinen, während die Blutgefässe vollkommen frei sind.

Die Gasbazillen verursachen aber allgemein septische Erscheinungen auch von anderen Quelllen aus.

Wenn wir uns vor Augen halten, dass durch die Schwellungen, die bei Gasphlegmonen so häufig sind, es zu sekundärer Thrombosierung oberflächlicher und tiefer Venenstämme kommt, wenn wir die von Schottmüller gefundene Tatsache andererseits in Betracht ziehen, dass die Fränkelschen Gasbazillen sich an den Venenthromben ansiedeln und sie infizieren, so finden wir auch eine Erklärung dafür, dass vermöge therapeutischer Eingriffe, klinisch bereits abgeklungene Gasphlegmonen so häufig langdauernde, sepsisähnliche Zustände im Gefolge haben.

Durch ein Versehen ist von Ritter eine von mir aufgestellte Erklärung nicht ganz sinngerecht wiedergegeben. Ritter[1]) schreibt: „Wir dürfen uns nicht mit allgemein ätiologischen Momenten zufrieden geben, denn genau besehen sagen sie auch nicht viel mehr als die Erklärung Bingolds: Der Körper unterliegt deshalb so häufig der Infektion mit Gasbrandbazillen, weil er ein so guter Nährboden für Anaeroben ist.“ Der fragliche Satz heisst jedoch, wie man sich leicht überzeugen kann: „Die geschädigte und nicht selten zerfetzte Wunde sowie die Venenthromben als totes Gewebe gewähren eine ausgezeichnete Wachstumsmöglichkeit für den Anaerobier, und so erklärt es sich auch, warum der Körper so häufig gerade dieser Art von lokaler Infektion unterliegt.“

Als weiterer Beweisgrund dafür, dass die Gasbazillen richtige sepsisartige Zustände verursachen können, sei die Tatsache angeführt, dass Gasbazillen zu Metastasenbildung führen können. Schon aus der Friedenstätigkeit ist uns diese Erscheinung von der Schottmüllerschen Krankenabteilung her bekannt (vergl. l. c. Bingold). Aber auch während des Krieges sind schon mehrere durch Gasbazillen hervorgerufene Metastasen beschrieben. Der Payrsche Fall, der mir besonders interessant und beweiskräftig erscheint, soll an dieser Stelle noch einmal vollkommen angeführt werden:

„In besonderer Erinnerung ist mir ein Fall, den ich in Couvin zu behandeln Gelegenheit hatte. Ein Hauptmann erlitt eine Zerschmetterung der Fusswurzel, und zwar des Kalkaneus und Talus mit breiter Öffnung des oberen und unteren Sprunggelenkes durch eine Granate. Tagelang war er auf dem Transport und langte in üblem

[1]) Ritter, l. c.



Zustande mit trockener Zunge und bis an das Kniegelenk ausgebreiteter Gasphlegmone im Lazarett an. Die sofort ausgeführte Amputation vermochte das bedrohte Leben nicht zu erhalten. An mehreren anderen Körperstellen, an der Hüfte, im Ellenbogen befanden sich kleine Abschürfungen, an anderen Stellen subkutane Blutergüsse, durch das Hinfallen nach erlittener Verletzung bedingt. An allen diesen Stellen entstanden auf hämatogenem Wege Metastasen subkutaner Gasphlegmone, so dass am Tage vor dem Tode ausgedehnte, sonst ganz gesunde Hautpartien das typische Gasknistern zeigten. Der Kopf war unförmlich geschwollen und konnte man gleichfalls Gas unter der Haut nachweisen."

Meine beiden hier angeführten Krankengeschichten sollen die klinischen Erscheinungen der Gasbazilleninfektion von thrombophlebitischen Herden näher erläutern.

Fall K.

Zeit der Verwundung: 11. 1. 16.

Art: Granatsplitterverletzung des rechten Oberschenkels, des linken Unterschenkels, des rechten Oberarms.

Befund: Am linken Unterschenkel hinten in der Mitte der Wade eine fünfmarkstückgrosse Weichteilwunde. Süsslich stinkender Geruch, reichlich unbewegliche Gasbazillen, anaerobe Streptokokken. Abstrichkultur von Filzstückchen aus der Wunde: derselbe Befund. An der Innenseite des rechten Oberschenkels zwei 6 cm lange, 2 cm breite Fleischwunden. Zwischen beiden eine $1\frac{1}{2}$ cm breite Hautbrücke. Am rechten Oberarm ein 1 cm langer Hautdefekt.

Die Unterschenkelwunde wird weit eröffnet. Es zeigt sich eine Zersplitterung der hinteren Schienbeinfläche. Es werden aus der Wunde entfernt: ein walnussgrosses Zünderstück, 6 Knochenteilchen, 2 Filzplatten. Die Hautbrücke der rechten Oberschenkelwunde wird durchtrennt. Freilegen des Schusskanals am rechten Oberarm durch Gegeninzision.

12. 1. 16. Abtragung stinkender, abgestorbener Muskelstücke aus der Unterschenkelwunde. Aus diesen Muskelstückchen werden nur Gasbazillen gezüchtet, aus dem Wundabstrich Gasbazillen und aerobe Streptokokken.

13. 1. 16. Oberschenkelwunde zeigt nach der Kniekehle hin grünrote Verfärbung der Haut. Lange Inzisionen.

Am linken Unterschenkel vom äusseren Knöchel bis zur Mitte des Oberschenkels findet sich an der Aussenseite des Beines gleichfalls grünrote Verfärbung. An der alten Wunde intensiv stinkender Geruch. An der Aussenseite des Beines werden im Gebiete der Verfärbung ausgedehnte Längsinzisionen gemacht, dabei zeigt sich überall sulzig gashaltiges Gewebe, normales Gewebe erst in der Mitte des Oberschenkels. Im unteren Drittel des Unterschenkels wird nach der alten Wunde hin ein Gummirohr eingelegt. Aus dieser Wunde entleert sich stinkender Eiter. Abstrich: Linke Unterschenkelwunde: Gasbazillen, anaerobe Streptokokken, Koli. Gegeninzisionswunde am linken Unterschenkel: massenhaft Gasbazillen, Koli, Staphylokokken. Inzisionswunde sulziges Gewebe: nur unbe-



wegliche Gasbazillen. Inzisionswunde linker Oberschenkel: nur Gasbazillen. Blutkultur negativ.

14. 1. 16. Temperatur 39,8. An beiden Inzisionswunden am linken Unterschenkel ist die sulzige Durchtränkung der Gewebe verschwunden. Abstrichkulturen vom linken Unterschenkel und linken Oberschenkel: Gasbazillen in Reinkultur. An der rechten Oberschenkelwunde kein Fortschreiten des krankhaften Prozesses.

15. 1. 16. Wegen starker Verfärbung (grünrot) und polsterartiger Schwellung des linken Beines, Schlechterwerden des Pulses, Amputation des linken Beines oberhalb des Knies. Beim Schneiden entweichen an der Innenseite des Oberschenkels Gasblasen. Wunde am rechten Oberschenkel sieht gut aus. Wunde am rechten Oberarm beginnt sich zu schliessen. Abstrichkulturen vom Amputationsstumpf: nichts gewachsen. Von der Schnittfläche des abgetragenen Schenkels: nichts gewachsen. Blutkultur nach der Operation: Fränkelsche Gasbazillen, Koli, Staphylokokken.

16. 1. 16. Der Stumpf sieht gut aus. Am linken Oberschenkel kein Fortschreiten des krankhaften Zustandes. Wunde am rechten Oberarm schliesst sich. Abstrich vom Amputationsstumpf aus einer Muskeltasche nahe dem Knochen: Gasbazillen und Pyozyaneus. Abstrich von der weitgeöffneten trockenen Wunde am rechten Oberschenkel: Gasbazillen in Reinkultur.

19. 1. 16. Operationsstumpf sieht gut aus, reichliche Pyozyaneus-Eiterabsonderung. Wunde am rechten Oberschenkel zeigt kein Fortschreiten der Krankheit.

22. 1. 16. Allgemeinbefinden hat sich in den letzten Tagen zusehends gebessert, Temperatur noch 38,6.

23. 1 16. Temperatur 39,7.

24. 1. 16. Verbände werden erneuert. Wunde am Stumpf sieht gut aus, ebenso die anderen Wunden. Abstrich vom Amputationsstumpf, von einem Verbandstückchen, das die rechte Oberschenkelwunde bedeckte, aus zwei Muskelspalten des Stumpfes: überall Gasbazillen neben Pyozyaneus. Aus Verbandstückchen lassen sich ausserdem längere, schlankere, sehr gut bewegliche Stäbchen züchten, die der Gruppe der Ödembazillen anzugehören scheinen.

Nachmittags 2 Uhr hat K. einen Schüttelfrost. Temperatur 40,2. Blutentnahme 4 Stunden nach dem Schüttelfrost. Kultur: Fränkelsche Gasbazillen.

25. 1. 16. Befinden gut. Temperatur 37,8.

29. 1. 16. Wunden sehen ausgezeichnet aus. Trotzdem Temperatur 39.

1. 2. 16. Temperatur in den letzten Tagen auf 37,4 herunter gegangen. Heute wieder 39,4. Keine Beschwerden von seiten der Wunden.

4. 2. 16. Erneuerung der Verbände. Wunden sehen gut aus. Abstrich aus der rechten Oberschenkelwunde: noch immer Gasbazillen. Wunde am rechten Oberarm hat sich geschlossen. Nachmittags 38,7.

7. 2. 16. K. hat einen Schüttelfrost gehabt. Temperatur ist auf 39,5 gestiegen. Allgemeinbefinden gut. Euphorie.

9. 2. 16. Erneuerung der sterilen Verbände an den gut aussehenden Wunden. Temperatur steigt nachmittags auf 39,4. Blutkultur enthält Gasbazillen.

Der Patient befindet sich noch in Behandlung, hat septische Temperaturen. Die Prognose zweifelhaft.

1. Tierversuch:

Aus Abstrichkultur von der Inzisionswunde am linken Oberschenkel vom 13. 1. 16. werden 2 ccm Bouillonaufschwemmung einem Meerschweinchen unter die Rückenhaut eingespritzt.



17. 1. 16. Injektion 2 Uhr nachmittags.

6 Uhr abends: Das Meerschweinchen scheint starke Schmerzen zu haben. Man fühlt Knistern unter der Haut in der Gegend der Injektionsstelle.

9 Uhr abends: Meerschweinchen sehr unruhig, sehr ängstlich, schreit viel, deutliche Auftreibung der Injektionsgegend, deutliches Knistern in deren Umgebung. Die Gasblasen lassen sich von einer Seite zur anderen drücken. Schwerer Krankheitszustand. Während der Nacht Exitus.

Sektionsbefund: Injektionsstelle und deren ganze Umgebung knistert. Die ganze Haut hebt sich von der Faszie ab, dieses ist besonders nach der linken Extremität zu der Fall. Hier hat sich eine sackartige Höhle gebildet. Beim Bestreichen der Faszie lassen sich unter dieser in alle Gegenden verdrängbare Gasblasen erkennen. Därme stark gebläht. Leber morsch, zerreisst. Klare spärlich seröse Flüssigkeit in der Bauchhöhle.

Bakteriologischer Befund: 1. Herzblut, 2. Abstrich aus der Gegend des linken hinteren Beines, 3. Jugularvenenblut: überall Reinkultur von Gasbazillen. Aus der Gasblase der Injektionsstelle neben Gasbazillen auch längere schlankere Stäbchen. Ödembazillen?

2. Tierversuch:

Injektion am 11. 2. 16., nachmittags 6 Uhr. Injektion einer Kulturaufschwemmung intraperitoneal aus der Blutkultur vom 9. 2. 16.

Gegen 9 Uhr abends zeigt das Meerschweinchen bereits Krankheitszeichen, morgens 8 Uhr liegt es in extremis. 10 Uhr vormittag Sektion.

Sektionsbefund:

12. 2. 16. An der Injektionsstelle rechts seitlich oben ist die Haut nicht entzündlich verändert, dagegen befindet sich hier eine deutlich sichtbare Geschwulst, die ausserordentlich weichelastisch ist (Luft?). Nach Eröffnung der Haut ist auch das Unterhautbindegewebe nicht wesentlich ödematös. Nach Durchtrennung der Muskelschichten wird die Bauchhöhle seitlich eröffnet, in der sich reichlich gelblich seröse, nicht eitrige, wenig sanguinolente, nicht riechende Flüssigkeit befindet. Das Bauchfell ist überall glatt, glänzend, ohne Belag, das Colon ascendens sehr stark aufgetrieben. Auf dem obersten Teile des Netzes und an der Unterseite der Leber ein ziemlich ausgedehnter fibrinöser, derber Belag. Milz nicht vergrössert, von normaler rotbrauner Farbe. Nieren ohne Besonderheiten. Lungen ziemlich blutreich, aber gut retrahiert. Keine Brustfellentzündung und keine Herzfellentzündung.

Abstrichkultur aus dem Gewebe unter der Bauchhaut: nichts gewachsen.
Fibrinbelag
Bauchhöhle } Fränkelsche Gasbazillen.
Blutkultur

Fall W.

Zeit der Verwundung 5. 1. 16.

Art: Minenverletzung rechter Unterschenkel.

Der Kranke kommt mit stark durchblutetem Verband. Bei der Entfernung des Verbandes bleiben am Verbandstoff eine ganze Anzahl von Knochensplittern, die vom Schienbein stammen, haften. Am Unterschenkel, und zwar etwa an der halben Länge abwärts bis etwa 4—5 cm oberhalb des Sprunggelenks findet sich eine handflächengrosse Wunde, aus der Fetzen von zerrissener Muskulatur und



Knochensplitter hervorstehen. Am rechten Gesäss befindet sich eine zirka markstückgrosse Wunde.

5. 1. 16. Die Unterschenkelwunde wird scharf erweitert, eine ganze Reihe frei zutage liegender Knochensplitter, ebenso Gewebsfetzen abgetragen. Die Wunde füllt sich ständig mit mässigen Mengen Blutes. Das Schienbein ist in einer Länge von 3—4 cm vollkommen zersplittert.

6. 1. 16. Der Allgemeinzustand hat sich etwas gebessert. Hautfarbe ist nicht mehr so blass. Temperaturanstieg auf 39. Patient hat starke Schmerzen. Verband ziemlich stark blutig durchtränkt, ohne dass die Blutung sehr erheblich scheint. Beim Verbandwechsel wird festgestellt, dass das Gewebe in der nächsten Wundumgebung missfarben braun und trocken ist. Bei geringem Druck auf die Haut treten aus den einzelnen Muskeln und Gewebszwischenräumen deutlich Gasblasen hervor. An der Aussenseite des linken Unterschenkels ist die Wade aufgetrieben, sie fühlt sich merkwürdig weich federnd etwa wie ein Luftkissen an, wobei man ein leises Knistern von Gasbläschen spürt. Bei Inzision sieht die Muskulatur schmutzigbraun wie gekocht aus. Aus den Muskelzwischenräumen entweichen schon bei geringem Druck knisternde Gasbläschen. Die Gefässe sind zum grossen Teil thrombosiert. Der durchrissene Nervus peroneus ist schmutzig grau verfärbt. Längs der Nerven und Gefässbündel lässt sich an dem umgebenden Gewebe blasiges Ödem nach abwärts und ganz besonders auf weite Strecken nach aufwärts verfolgen, so dass man bei immer erneut fortgesetztem Vorgehen mit dem Messer schliesslich wenig unterhalb des Knies anlangt, doch lässt sich der angeschwollene Gefässstrang unter der Haut bis oberhalb des Knies verfolgen. Es wird zur Absetzung des Beines im Kniegelenk geschritten. Bei der Eröffnung des Kniegelenkes zeigt sich, dass die serösen Häute des Gelenkes sowie ganz besonders die Kreuzbänder ödematös geschwollen sind.

Der Oberschenkelknochen wird oberhalb der Kondylen abgesägt, ebenso wird die knorplige Rückfläche der Kniescheibe abgesägt, so dass die Möglichkeit besteht, später einen Beinstumpf nach Gritti zu erhalten. Abstrich vom amputierten Unterschenkel ergibt Reinkultur von Fränkelschen Gasbazillen.

7. 1. 16. Blutkultur: Fränkelsche Gasbazillen.

8. 1. 16. Vormittags Anstieg des Fiebers auf 39,7. Besichtigung der Wunde ergibt, dass der Stumpf des rechten Beines recht gut aussieht. Auch die Wunde am rechten Gesäss beginnt sich zu reinigen.

9. 1. 16. Blutkultur: Aerob und anaerob nichts gewachsen.

10. 1. 16. Da das Fieber andauernd hoch ist, Neubesichtigung der Wunden. Alle Wunden sehen gut aus. Am rechten Oberschenkel findet sich unter der Haut eine etwa nussgrosse geronnene Blutansammlung.

12. 1. 16. Abends immer noch Temperaturschwankungen bis über 39. Patient fühlt sich immer noch schwach. Wunden sehen sehr gut aus. Äusserlich keine Anzeichen für weiteres Ausbreiten der Gasbazilleninfektion.

16. 1. 16. Noch dauernd Fieber. Niedrigste Morgentemperatur 38,2. Abendtemperatur bis 40,2. Puls klein und weich.

17. 1. 16. W. klagt über Stiche in der Herzspitzengegend. Das Herz ist bis zur Brustwarzenlinie erweitert. Spitzenstoss hebend, stark verbreitert. Bei genauerer Beobachtung lassen sich die nacheinander auftretenden Kontraktionen von Vorhof und Kammer deutlich feststellen. Patient selbst fühlt sich wohl (Euphorie). Abstrich aus einer Muskeltasche des Stumpfes ergibt noch Gasbazillen (Fränkel) neben Bacillus putrificus.



18. 1. 16. Spitzenstoss noch weiter nach links gerückt, liegt jetzt 1 cm ausserhalb der Brustwarzenlinie.

Blutkultur: nichts gewachsen.

19. 1. 16. Herzbefund unverändert. Abends 39,2. Hat gefröstelt.

Blutkultur erhebliche Gasbildung: Fränkelsche Gasbazillen.

21. 1. 16. Noch immer sehr hohe Abendanstiege bis 40,1. Morgens unter 38. Wunden sehen sehr gut aus. Allgemeinzustand nicht schlecht.

23. 1. 16. Hautfarbe sehr blass. Poikilozyten und Megalozyten. Sonst Blutbild wie oben besprochen verändert Herzvergrösserung auf entsprechende Therapie bedeutend zurückgegangen.

27. 1. 16. Wunden sehen gut aus. Stumpf leicht eiterig belegt. Aus einer Muskeltasche lassen sich Gasbazillen und hämolytische Streptokokken züchten.

31. 1. 16. Temperatur immer noch zwischen 37 und 38. Allgemeinbefinden in den letzten Tagen verschlimmert. Seit heute starke Schmerzen in der Stumpfgegend. Wunde sieht gut aus. Pulszahl noch ziemlich schwankend.

1. 2. 16. Blutkultur negativ.

2. 2. 16. Kräftezustand noch weiter herabgesetzt. Herz wieder nach links sich erweiternd.

4. 2. 16. Wunde sieht gut aus. Absonderung nicht erheblich.

6. 2. 16. Mittags steigt Temperatur ohne ersichtlichen Grund unter Schüttelfrost auf 39,4. Nachdem in den letzten Tagen sich die Temperatur nicht über 38,4 erhoben hat.

Blutkultur: Fränkelsche Gasbazillen. Aerob nichts gewachsen. Tierversuch siehe unten.

8. 2. 16. Wunden selbst sehen alle gut aus, nur im obersten Winkel des Stumpfes ist blasiges Ödem zu finden. Druckschmerzhaftigkeit an einer Stelle. Inzision. Es wird eine kleinere Eiterhöhle eröffnet. Abstrichkultur Streptokokken und Gasbazillen.

Nachmittags neuerdings Schüttelfrost, Temperatur 40,5. Blutkultur nur Gasbazillen.

Patient ist noch in Behandlung. Temperaturen sind noch sehr schwankend. Prognose quoad vitam noch zweifelhaft.

Tierversuch:

Aufschwemmung aus Blutkultur vom 6. 2. 16 unter die Haut am 9. 2. abends 6,30 Uhr.

9 Uhr deutliche Gasblase, die sich gegen Unterbauch fortsetzt und deutlich knistert (wie Hautemphysem).

10. 2. 16. Am Bauch hat sich ein schwappender Sack gebildet, aus dem sich Flüssigkeit entleert.

11. 2. 16. Sack geplatzt, viel Flüssigkeit entleert, Wohlbefinden.

12. 2. 16. Lebt und läuft. Haut wie bei mazeriertem Föt.

15. 2. 16. Abends 6 Uhr zunehmende Schwäche, kann nicht mehr laufen. Tier abgemagert. Bauch: querverlaufende, dicke eingetrocknete Hautfalte, in deren Umgebung die Haut ebenfalls eingetrocknet ist. Haare fehlen daselbst.

Tier wird mit Äther getötet.

15. 2. 16. Sektionsbefund: Abgemagertes Tier. Injektionsstelle äusserlich nicht entzündet. Untere Bauchhaut enthaart. Die querverlaufende völlig eingetrocknete Bauchfalte ist lederartig hart. Die umgebende Haut ist ebenfalls



lederartig und hart. Bei Durchschneidung der Bauchdecke ist die äussere Haut in den Zentralpartien des Bauches von der Muskulatur abgehoben die ebenfalls papierartig eingetrocknet ist. In der Bauchhöhle reichlich klare, seröse Flüssigkeit. Bauchfell überall glatt und glänzend, ohne Beläge. Milz von normaler rotbrauner Farbe, nicht sichtlich vergrössert. Leber, Nieren und Nebennieren ohne Besonderheiten. Brusthöhle enthält keine freie Flüssigkeit. Brust fell und Herzfell nicht entzündlich. Lungengewebe stellenweise blutreich, doch noch lufthaltig, da schwimmend.

Bakteriologischer Befund:

Abstrichkultur unter der Bauchhaut: Streptokokken, Fränkelsche Gasbazillen.

Abstrichkultur Bauchhöhlenflüssigkeit und Herzblut: nur Fränkelsche Gasbazillen.

Es handelt sich bei dieser Art von Gasbazilleninfektion nur um Infektionsfolge von örtlichen „Sepsisherden“, den infizierten Thromben aus. Die Infektion an anderen Organen kommt hier nur durch Verschleppung von Keimen auf dem Blutwege zustande und nicht durch allgemeine Blutinfektion. Rein theoretisch ist also auch diese Gasbazilleninfektion in dem Moment zu Ende, wo es gelingt, die infizierten Thromben zu entfernen.

b) Die lymphangitische Form der Gasbazillensepsis.

Diese Gasbazilleninfektion ist durch ihren foudroyanten Verlauf ausgezeichnet. Ihre Beschreibung wird wohl am besten durch Vorführung folgender mir von Herrn Prof. Schottmüller in liebenswürdiger Weise zur Veröffentlichung überlassenen Krankengeschichte gelingen. Den Verlauf des Falles konnte ich von Anfang bis zum Ende beobachten.

Fall Ru. — Sepsis post abortum. — Peritonitis.

Vorgeschichte: Ein Kind mit 10 Jahren gestorben. Vier Geschwister gesund. Früher Blutvergiftung im Anschluss an Brandwunde. Erste Menses mit 17 Jahren, immer regelmässig. Vor 3 Jahren Umschlag. Vor 14, 12, 10 und 4 Jahren je eine normale Geburt.

Letztes Unwohlsein im April. Heute Nacht im Anschluss an Treppensteigen (27. 8. 14) plötzlich heftige Blutung mit Wehen, Abgang von Stücken, später ging die Frucht ab; darauf weitere Blutung. Um 7 Uhr vom Arzt ausgekratzt in Narkose; weil die Blutung nicht aufhören wollte, Einweisung ins Krankenhaus. Vor der Auskratzung gebrochen; Aufstossen, etwas Fieber, kein Schüttelfrost.

Befund: Mittelgross, kräftiger Knochenbau, von mittelmässiger Muskulatur und gutem Fettpolster. Die Haut ist äusserst blass, fast gelbblass; das Gesicht sieht gedunsen aus. Ödeme sind nicht vorhanden, keine Exantheme. Keine Drüsenschwellungen. Skleren ikterisch. Augen, Ohren, Nase o. B. — Lidspalten gleich weit. Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz, sind gleichweit und rund. Kopf und Gliedmassen o. B. Kein Struma. Zunge wenig belegt und etwas trocken; es besteht Durstgefühl.



Thorax: Mittelmässig gewölbt; wird bei der Atmung gleichmässig bewegt auf beiden Hälften. Brüste sind fettreich, Drüsengewebe durchfühlbar. Kein Kolostrum. Wenig Pigment im Bereich der Warzen. Die Atmung ist stossweise, oberflächlich, beschleunigt; tiefe Atemzüge schmerzen. Die Lungengrenzen sind normal und gut verschieblich. Perkutorisch lassen sich keine Schallunterschiede feststellen. Das Atemgeräusch ist vesikulär.

Herz: Stoss im 5. I. C. R. innerhalb der Mamillarlinie, nicht hebend. Aktion beschleunigt; an Stelle des 1. Tones über der Spitze ein systolisches Geräusch.

Puls beschleunigt und leicht unterdrückbar.

Abdomen: hochgradig aufgetrieben, meteoristisch; wobei auffallend wenig schmerzempfindlich. Leber und Milz sind wegen des Meteorismus nicht palpabel; ob vergrössert, nicht nachweisbar.

Das Blutserum hat eine bierbraune Farbe und enthält grosse Mengen Hämatin.

Blutkultur
Zervixabstrichkultur } Fränkelsche Gasbazillen.

Der Urin sieht braunschwarz aus; schon beim Stehen setzt sich am Boden eine flockige Schicht amorpher gelb-brauner Massen ab. Kultur: Gasbazillen.

Genitalien: Vulva klaffend o. B. Vagina glattwandig, schlaff rot.

Portio in Mittellinie, noch für ein Finger durchgängig.

Leichte Blutung. Einzelne Plazentarstücke. Uterus weich, ein Querfinger unter dem Nabel. Rechts hinter dem Uterus sehr druckempfindlich.

Nervensystem und Psyche o. B.

Diagnose: Sepsis post abortum. Retentio placentae. Salpingitis dextr. Emphysematosis.

Der Puls ist sehr schlecht und klein. Die Frau blutet noch ziemlich stark. Strophantin intravenös 1 + 1000 ccm Kochsalz subkutan + 1 Tr. Suprarenin.

Verlegung zur chirurgischen Abteilung.

Krankenblatt der chirurgischen Abteilung.

Im Blut, Exsudat, Vaginalsekret und Urin: Bac. phleg emph. Schlechter Zustand. Diffuse Peritonitis.

Operation in Mischnarkose: Sämtliche Darmschlingen leicht gebläht, leicht injiziert, nicht ganz glänzend; etwas trüb seröses, leicht hämorrhagisches Exudat von etwas scharfem Geruch. Uterus vergrössert (reichlich faustgross), zum Teil, besonders links vorn grau grünlich verfärbt und knisterig sich anfühlend, weich. Exstirpation des Uterus. Gewebe in der Umgebung locker, leicht durchtrennbar. Tamponade nach der Scheide, die offen bleibt, und nach oben.

In der Nacht noch Exitus letalis unter zunehmender Herzschwäche und Atemnot.

Auszug aus dem Sektions-Protokoll.

Peritoneum überall spiegelnd und glatt. Herzbeutel liegt handtellergross vor, in ihm befinden sich einige ccm einer sanguinolenten Flüssigkeit. Peri- und Epikard ist spiegelnd und glatt. Das Myokard sieht dunkelrotbraun aus, auf dem Schnitt sieht man die einzelnen Muskelfasern deutlich aneinander gedrängt durch teils kleinere, teils grössere Bläschen. Unter dem Endokard finden sich überall verstreut ebensolche gelblich aussehende kleine Bläschen.



Milz auf dem Schnitt dunkelgrün gefärbt und lässt nichts weiter erkennen. Die Nebennieren sind blasenartig aufgetrieben und erweisen sich als gashaltig beim Einschneiden, im Innern sind sie erweicht und von graugrünlicher Farbe.

Auf der Oberfläche der Niere sieht man überall verstreut kleinste rundliche Vertiefungen, die gesprungenen Bläschen entsprechen. Blasenschleimhaut ist stellenweise erbsen- bis kleinkirschengross abgehoben und bläschenartig vorgewölbt (traubenförmig). Diese Bläschen enthalten Luft. Die Magenschleimhaut bietet ein ähnliches Bild. Die Leber fühlt sich lufthaltig an. Auf dem Schnitt ist von einer azinösen Zeichnung nichts zu sehen.

Diagnose: Status post laparotomiam et exstirpationem uteri. Schaumorgane.

Im Felde (seit Beginn des Krieges) ist mir nur einmal ein ähnlicher Fall entgegengetreten. Zur Vervollständigung dieser Arbeit möchte ich den von mir in der Deutsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 5 veröffentlichten Fall noch einmal anführen.

In der Nacht vom 8. auf 9. Oktober wurde in unser Feldlazarett (in N.) ein Reservist gebracht, der im Schützengraben durch Schrapnell verwundet wurde. Drei Stunden nach der Verwundung erster Verband, darauf sofortiger Transport ins Feldlazarett. Aufnahme morgens 4,30 Uhr. Bei Erneuerung des leicht durchbluteten Notverbandes ergibt sich am rechten Oberarm in der Bizepsfurche eine runde, zehnpfennigstückgrosse, glattrandige Einschussöffnung. Eine ähnliche findet sich zwei Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie im vierten Interkostalraum rechts. Ausschussöffnung nirgends sichtbar. Keine Knochenfraktur. Der Verwundete ist vollkommen ruhig und klar. Herzbefund normal. Keine Atemnot, kein Blut im Auswurf. Keinerlei Zeichen von Pneumothorax. Rechts vorne unten vereinzelt Knistern. Urin klar, kann ohne Beschwerden entleert werden.

Nachmittags 3 Uhr: Im Befinden des Patienten ist eine ganz wesentliche Veränderung eingetreten. Die Haut und die Skleren sind gelbbraun verfärbt. Hochgradiger Lufthunger. Sensorium frei. Starke motorische Unruhe. Der Patient ist völlig klar. Urin jetzt dunkelbraunrot! Temperatur 38,4°. Zeichen von akutem Pneumothorax oder Lungenödem auch jetzt nicht vorhanden. Am Gesäss beiderseits, am Leib, der etwas aufgetrieben erscheint, auffallendes Knistergefühl. Puls kaum zählbar. Exitus. Das Bewusstsein war usque ad finem erhalten.

Zwei Stunden nach dem Tod schon ist die Leiche bis zur völligen Unkenntlichkeit gedunsen, die Haut ist orangegelb verfärbt, in den abhängigen Partien blaurot. Aus dem Mund und aus der Urethra entweichen fortgesetzt Gasblasen.

Eine bakteriologische Untersuchung war im Feldlazarett nicht möglich, aber sowohl der Krankheitsverlauf wie der Anblick, den die Leiche bot, musste uns auf die Diagnose verweisen.

Im Vordergrund der Erscheinungen steht bei solchen Erkrankungen, wie wir sie an der Schottmüllerschen Abteilung des Eppendorfer Krankenhauses gar nicht so selten sehen, die katastrophale Blutschädigung, die Schottmüller zuerst in ihrem Wesen erkannte. Sie ist auf die Massenwirkung der Gasbazillen von ihrem



Ansiedelungsort aus (den Lymphwegen) zurückzuführen. Selbstverständlich sind bei dieser Sepsis die Gasbazillen zu jeder Zeit aus dem Blute zu züchten. Das Hämoglobin tritt dabei ins Blutserum über, in dem man auch Hämatin, Oxyhämoglobin und Methämoglobin spektroskopisch nachweisen kann. Das Blutserum nimmt dabei eine schwarzrote Färbung an. Die Leber ist nicht imstande, die massenhaft zugrunde gegangenen roten Blutkörperchen zu verarbeiten. Gallenstauungen und Polycholie, sowie lokale Prozesse in der Leber sind zur Entstehung des Ikterus nicht notwendig. Im Urin findet Ausscheidung von Blutkörperchenschollen statt. Es besteht Hämoglobinurie, Hämatinurie, Oxy- und Methämoglobinurie, die dem Harn eine ganz ähnliche Farbe wie der des Blutserums verleihen. Auch spektroskopisch gleicht das Bild dem des Blutserums. Die Niere selbst braucht nicht geschädigt zu sein.

Auf Grund dieser Beobachtungen glaube ich berechtigt zu sein, folgende Schlüsse zu ziehen:

Der Gasbazillus wird durch Kleiderfetzen, Holzsplitter und durch Schmutzstückchen, die an den Granatsplittern haften, in die Wunde meist mit anderen Bakterien zusammen hineingebracht. Es muss, wie meine bakteriologischen Untersuchungen ergaben, eine jede Wunde als infiziert betrachtet werden. Eine gründliche und möglichst baldige Revision der Wunde, Entfernung der Gewebsfetzen und breite Eröffnung der Wunde werden am ehesten verhindern, eine schwerere Infektion durch den Gasbazillus aufkommen zu lassen. Bei Wunden, die sich selbst überlassen bleiben mussten, kann sich leicht eine Gasgangrän entwickeln. Bei der günstigen Wachstumsmöglichkeit des Gasbazillus auf totem Gewebe, auf alten Blutresten u. dgl. kommt es genau zu den gleichen Erscheinungen, die wir experimentell mit dem Fränkelschen Gasbazillus am Meerschweinchen hervorrufen können: breiiger Muskelzerfall, Austritt einer mit Gasblasen durchsetzten fleischwasserähnlichen Flüssigkeit, Venenthrombosen u. dgl. Durch die günstigen Bedingungen, die der Gasbazillus im Unterhautzellgewebe findet, werden die am meisten auffallenden Erscheinungen: polsterartige Schwellungen der Haut, Knistergefühl, das bei leisem Bestasten überaus an das Luftemphysem erinnert, hervorgerufen. Dies sind die Erscheinungen, wie sie uns bei der reinen Gasbazilleninfektion entgegentreten. Eiter oder übler Geruch kommt dabei nie vor. Eitert eine solche gashaltige Wunde, so müssen neben den Gasbazillen auch andere Infektionserreger ihre Tätigkeit entfaltet haben. Aber auch dann haben wir gewisse Anhaltspunkte, die uns auf die Art des Erregers aufmerksam machen können; Staphylokokkus, Streptococcus haemolyticus und Streptococcus viridans rufen keine Putreszens hervor.



Fötider Geruch wird durch Bacterium coli und durch den anaeroben Streptococcus putridus hervorgerufen. Letzterer unterscheidet sich deutlich durch seinen überaus widerlichen Gestank nach Schwefelwasserstoff von dem faden, allgemein bekannten Geruch des Bacterium coli. Eine verhängnisvolle Komplikation bildet die Mischinfektion des Gasbazillus mit dem anaeroben Streptokokkus, für den — als Anaerobier — ähnliche Wachstumsmöglichkeiten in Frage kommen mögen wie für den Fränkelschen Gasbazillus. Bekannt ist ja seine Neigung zur Infektion von Venenthromben. Der mildere Verlauf der Mischinfektion mit Aerobiern, glaube ich, ist auf die Selbstreinigung der Wunde dadurch zurückzuführen, dass die Sekretion auch aus den tiefsten Buchten angeregt wird; selbstverständlich müssen dabei günstigste Abflussbedingungen geschaffen sein. Vielleicht liegen hier ähnliche Verhältnisse vor, wie sie der Wrightschen Lymph-Spültherapie zugrunde liegen. Es versteht sich von selbst, dass durch Einführung von sauerstofferzeugenden Stäbchen etc. in den Wundkanal nicht eine Infektion der Wunde ausgeschaltet werden kann. Es gelang mir selbst nach intensiven Spülungen mit H_2O_2, aus tiefsten Buchten der offenen Wunde noch entwickelungsfähige Gasbazillen zu züchten.

Es mag in vielen Fällen gelingen, durch energische chirurgische Massnahmen auch dort, wo bereits klinisch sich das Bild der Gasgangrän bemerkbar machte, die Entwickelung der Gasbazilleninfektion noch zu kupieren, doch kann selbst bei den Eingriffen hoch im Gesunden die Möglichkeit vorliegen, dass in der Tiefe von infizierten Venenthromben aus die Gasbazilleninfektion ihre Weiterentwickelung nimmt. Durch Übertritt von Gasbazillen ins Blut wird nicht Gas im Blut erzeugt. Die Schädigung des Blutes liegt mehr in der Fähigkeit des Krankheitserregers, den Blutfarbstoff zu verändern.

Kann der Erreger in breitere Lymphbahnen einbrechen, z. B. in lymphgefässreichen Gegenden (Parametrien usw.), so kann sich ein solch foudroyanter Krankheitsverlauf bemerkbar machen, wie ich ihn bei der lymphangitischen Form der Gasbazillensepsis geschildert habe.

Aus dem Kaiserlichen Militärgenesungsheim in Spa.
(Chefarzt: Oberstabsarzt Professor Dr. Paul Krause.)

Posttyphöse Erkrankungen des Bewegungsapparates der Knochen, der Knochenhaut, der Muskeln und Sehnen.

Von

Stabsarzt **Dr. Scholz.**

Mit 8 Abbildungen im Text.

Der Typhus im Jahre 1914/15 hat dadurch ein besonderes Gepräge erhalten, dass er die Menschen unter den Bedingungen des Feldzuges ergriff und eine Reihe Erscheinungen zeitigte, die unter Friedensverhältnissen nicht so oft und so stark in die Augen springend auftreten. Aus den Bedingungen der Marschleistung und des Stellungskrieges ergab sich eine besondere Lokalisation der beobachten Symptome. Der Bewegungsapparat wurde häufiger als im Frieden ergriffen. Mit Vorliebe entstanden entzündliche Prozesse an den Rippen und den Unterschenkeln, ferner an den Unterarmen, dem Schädel, dem Oberarm, den Füssen, Kiefern, Beckenknochen und Schulterblatt. Von den Muskeln erkrankten am häufigsten die Bauchmuskeln, vor allem Recti und Obliqui, ferner wesentlich seltener die Muskulatur der Oberschenkel, der Oberarme, des Halses, der Kiefer, des Rückens. Die Sehnenerkrankungen schlossen sich meistens an die Knochen- und Periosterkrankungen an.



Die Vorliebe dieser entzündlichen Prozesse, die Vorderseite des Körpers, Brust, Rippenbogen, Bauchmuskulatur, Schienbein, ausserdem die Streckseite der Arme zu befallen, hängt wohl mit den besonderen Anforderungen des Schützengrabenkrieges zusammen, der diese Körperteile vor allen anderen anstrengt. Die Leute stützen oft die Vorderarme auf die Brustwehr und drücken mit der Brust gegen die Unterlage. Die anfangs geringe Tiefe der Schützengräben zwang dauernd zum Gehen und Laufen in gebückter Stellung. Leichte Verletzungen der Schienbeine sind überaus häufig, wodurch sich die grössere Beteiligung der unteren Extremität erklärt.

Die entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates treten bei weitem am häufigsten als Spätsymptome auf; sie sind vor der 7. Woche, vom Beginn der Erkrankung an gerechnet, selten; die grosse Mehrzahl tritt zwischen der 7. und 14. Woche auf. Wenn man vom Datum der ersten Entfieberung an rechnet, so liegt das Maximum zwischen der 3. und 8. Woche. Nur ein einziger Fall trat drei Wochen vor der Entfieberung auf und bildet eine grosse Ausnahme.

Bezüglich der Muskelerkrankungen gilt dasselbe. Die Hauptzahl fällt in die 7. bis 14. Woche der Erkrankung oder in die 3. bis 10. Woche nach der Entfieberung. Nur einmal trat die Erkrankung einen Monat vor der Entfieberung auf.

Der Prozentsatz der Erkrankung beträgt bei den Knochen- und Periosterkrankungen 1,8% bei den Muskelerkrankungen 0,47%. Es handelt sich also immerhin noch um eine seltene Komplikation.

Die Knochen- und Knochenhauterkrankungen treten meist allmählich ohne besondere Beschwerden auf; doch kommen Abweichungen vor, die später besonders erwähnt werden. Es bildet sich am Knochen eine leichte Anschwellung, die, da es sich meist um oberflächlich gelegene Knochen handelt, sehr bald augenfällig wird. In weitaus den meisten der Fälle geht der Prozess unmittelbar vom Knocheninneren aus und ergreift dann das Periost. Von dort aus kann der entzündliche Vorgang die Faszien, die Muskeln, Unterhautzellgewebe und Haut ergreifen. Die Knochenanschwellung ist meist flach und leicht uneben, doch kommen auch stärker gewölbte, ganz umschriebene Anschwellungen vor, die wie ein Knopf auf der Unterlage sitzen. Die spontane Empfindlichkeit ist gering, dagegen besteht ausgesprochene Schmerzhaftigkeit auf Druck. Das Gewebe fühlt sich derb-teigig an und hinterlässt nach Druck leichte Dellen. Die Haut über dem Tumor ist blass und fühlt sich nicht warm an.



Im Röntgenbild erscheint die Kortikalis leicht verdickt, die Markhöhle verengert, manchmal bis auf 1/3 ihrer normalen Grösse. Es besteht eine allgemeine Trübung der normalerweise klaren Knochenbälkchenzeichnung. Das Periost ist bis zu mehreren Millimetern dick. Bei dem flächenhaften Charakter dieser Periosterkrankungen sind sie im Röntgenverfahren nur dann schön zur Darstellung zu bringen, wenn sie völlig im Profil getroffen werden. Sonst wirken sie nur als leichter Schatten, der den Knochen von vorne und hinten umfasst. Viel häufiger als man nach dem klinischen Bild glauben sollte, kommt es zu kleinen Einschmelzungen der Knochensubstanz, sowohl der Kortikalis wie der Spongiosa, eine Beobachtung, die sich mit den Veröffentlichungen des Pathologen Eugen Fränkel durchaus deckt. Meist sind die Herde nur erbsen- bis bohnengross, aber zeichnen sich durchaus deutlich ab. Sie sitzen mit Vorliebe in den langen Röhrenknochen und den Phalangen der Hände und Füsse. Besonders auffallende Veränderungen zeigen die Rippen. An der Knorpelknochengrenze entsteht eine stark unregelmässige Verkalkungszone, sehr häufig mit einem nach der knöchernen Rippe hin konvexen Einschmelzungsherd der Spongiosa. Der Knochen ist auf eine Entfernung von 3—4 cm deutlich aufgehellt wie bei einer Inaktivitätsatrophie, der Knorpel dagegen ist von einer deutlichen Verkalkungszone eingehüllt. Auch Teile der Rippen, die gänzlich schmerzfrei sind, z. B. neben der Wirbelsäule, sind z. T. fleckig aufgehellt und zeigen unregelmässige Konturen, die vom normalen Bild deutlich abweichen. Das Röntgenbild zeigt eine viel grössere Verbreitung des krankhaften Prozesses, als das klinische Bild erwarten lässt. Es handelt sich also um eine Osteomyelitis, Ostitis und Periostitis. Die letztere ist allein für sich ohne Beteiligung des Knochens selten.

Entsprechend der Entstehung vom Knochen aus, sitzt der Tumor fest auf der Unterlage und ist nicht verschieblich. Allmählich verliert er die fest-weiche Konsistenz und wird hart. Im grossen ganzen ist die Neigung zur Einschmelzung ausserhalb des Knochens nicht gross. Selbst wenn die Haut über der Geschwulst nicht mehr verschieblich ist, wenn sie gerötet ist und die Palpation deutliches Fluktuationsgefühl zeigt, erweist sich bei einer Punktion oder Inzision, dass die Einschmelzung nicht erfolgt ist. Es ist geradezu ein Charakteristikum dieser Tumoren, dass sie ein Fluktuationsgefühl vortäuschen. Die ganze Art erinnert an syphilitische Gummata in klinischer, wie in pathologisch-anatomischer Beziehung. In einzelnen Fällen schmilzt der Tumor später tatsächlich ein, manchmal unter mässigem Fieber. Bei der Eröffnung findet sich meistens wenig dicker, bröckliger Eiter,



der eigentlich mehr als Zelldetritus anzusprechen ist und oft blutig gefärbt ist.

In drei Fällen wurden Typhusbazillen in Reinkultur nachgewiesen, ein Befund, der schon von anderen Autoren erhoben ist und die typhöse Natur dieser Prozesse sicherstellt (Keen, The surgical complications and sequels of typhoid fever. 1908). Öfter finden sich Streptokokken, die auch zusammen mit Typhusbazillen vorkommen. Der Befund der Typhusbazillen beweist, dass es sich um richtige Bakterienembolien im Knochen oder in den Weichteilen handelt. Solche Embolien sind wahrscheinlich ausserordentlich häufig, wenn auch der Körper in der Mehrzahl der Fälle mit den Bakterien fertig wird, ohne dass klinische Symptome entstehen. Nur in einem Teil fangen die Bakterien an zu wuchern. Dabei ist ihr Aussehen manchmal stark verändert, sie werden als gequollen, glasig und scheinbar degeneriert beschrieben. (Walkhoff, Militärgenesungsheim Spa, Fall E., Rippenerkrankung 2.) Erst im weiteren Kulturverfahren erweisen sie sich als echte Typhusbazillen. Aus solchem Befund erklärt sich der wenig akute Verlauf, das mässige Fieber und die geringen subjektiven Beschwerden. Die wenigen, heftiger auftretenden Fälle beruhen mit grösster Wahrscheinlichkeit auf einer Mischinfektion mit Streptokokken oder Staphylokokken. Andererseits bietet aber die Fähigkeit der Ta.-Bazillen, noch in ziemlich degeneriertem Zustand Knochen-, Periost- und Weichteilerkrankungen zu machen, die Möglichkeit, dass noch nach Monaten und vielleicht nach Jahren solche Nacherkrankungen auftreten. Stellen alter Frakturen und Kontusionen werden besonders gern befallen, ferner solche Stellen, die durch kräftige Sehnenansätze dauernd einem starken Zug ausgesetzt sind, des weiteren solche, die leicht Verletzungen erleiden. Sämtliche schon angeführte Körpergegenden, an denen der Prozess sich mit Vorliebe abspielt, fallen unter diesen Gesichtspunkt. Auch Keen hat in seinem Buch auf diese Verhältnisse hingewiesen.

Das mikroskopische Bild zeigt die Zeichen der Entzündung, nur bietet es insofern etwas Besonderes, als die Kernfärbung der im Eiter enthaltenen Leukozyten und Lymphozyten auffallend gut erhalten ist. Aus dem Befund von Walkhoff geht wieder hervor, dass die Neigung zur Einschmelzung sehr gering ist, und der Zelltod unter dem Einfluss der Ta.-Bazillen nur langsam erfolgt. Ebenso langsam wie die Erweichung geht auch die Rückbildung vor sich. Meist geschieht dies unter mehrfachem Hin- und Herschwanken, unter Nachschüben und Remissionen, die sich durchschnittlich auf 8 Wochen und länger erstrecken. Besonders die inzidierten Geschwülste sind ausserordentlich langwierig bezüglich der Heilung. Schliesslich er-



folgt diese unter Wiederherstellung der normalen Verhältnisse ohne grosse Narbenbildung. Die entzündliche Infiltration wird resorbiert und die Einschmelzungsherde füllen sich wieder aus. Eine genaue Verfolgung dieser Verhältnisse durch zahlreiche Röntgenbilder würde viel zur Klärung dieser Verhältnisse beitragen. Da aber die Heilung klinisch meistens soweit vorgeschritten ist, dass keinerlei Beschwerden mehr bestehen, so kamen die Patienten oft schon wieder zu ihren Ersatzformationen, wodurch sie sich der Beobachtung entzogen.

Die Prognose dieser Prozesse ist also durchweg günstig. Der Verlauf ist äusserst langsam. Todesfälle oder dauernde Schädigungen habe ich nicht gesehen.

Die besondere Lokalisation der Prozesse bedarf noch einiger Worte. Am Unterschenkel trat die Erkrankung zweimal in durchaus atypischer Weise auf. Die Patienten erkrankten mit Fieber, Schmerzhaftigkeit und Rötung der ganzen Unterschenkelstreckseite; erst allmählich lokalisierte sich der Schmerz an der Stelle, an welcher sich dann deutlich die periostitische Schwellung der Tibia zeigte. Über diesem Zusammenziehen an einem verhältnismässig kleinen Orte vergingen 3—4 Tage. — An andern Körperstellen habe ich diese Entstehungsart nicht gesehen. Vielleicht liegt in diesen Fällen keine reine Typhusmetastase vor, sondern eine Mischinfektion mit Staphylokokken, da das ganze Bild an den Beginn der einfachen Staphylokokken-Osteomyelitis erinnert.

An den Doppelknochen Tibia und Fibula, sowie an der Ulna und dem Radius sitzt der Prozess nicht nur an den Aussenkanten, sondern mit Vorliebe auch an den dem Spatium interosseum zugewandten Leisten. Hier finden sich oft grosse, unregelmässige, mehrere Millimeter dicke Auflagerungen, wahrscheinlich als Folge des unausgesetzten Muskelzuges, der hier statthat. Überhaupt sind die langen Röhrenknochen sehr viel häufiger in der Mitte der Diaphyse als an den Epiphysen erkrankt.

Anders verhält es sich an den kleinen Röhrenknochen, den Metakarpal- und Metatarsalknochen. Hier sind gerade die spongiösen Enden der Lieblingssitz des typhösen Knochenprozesses, und die erbsengrossen Herde zeichnen sich im Röntgenbild besonders schön ab. An den Phalangen der Finger und Zehen habe ich die Herde in der Mitte wie an den Enden des Knochens gleich häufig gesehen.

Von ganz besonderer Wichtigkeit war das Auftreten entzündlicher Prozesse an den Wirbeln. Sie traten teilweise mit hohem Fieber auf und zeigten als deutlichstes Symptom eine auffallende Steifig-



keit der Wirbelsäule mit hochgradiger Unfähigkeit, Drehbewegungen auszuführen. Auch war meistens das Aufsitzen im Bett ganz unmöglich. Sehr oft strahlten die Schmerzen in die Nervi ischiadici, die Interkostalnerven und die die Bauchdecken, sowie die Genitalien versorgenden Nerven aus. Der Bauch war bretthart. Da Fieber bestand und die Bauchdecken sehr empfindlich waren, so lag die Gefahr einer Verwechslung mit Appendizitis oder Cholecystitis nahe. Erbrechen oder Übelkeit bestand aber niemals. Nach 24—48 Stunden klärte sich dann das Bild, indem die Schmerzen sich allein in der Wirbelsäule lokalisierten. Auffallend war, dass in den wenigsten Fällen Stauchungsschmerz bestand. Der Schmerz war in der Regel ein Druckschmerz der Dornfortsätze und meistens sehr erheblich. Für gewöhnlich waren 2—3 Wirbelfortsätze nebeneinander befallen, doch kam es auch vor, dass z. B. der 5.—7. Brustwirbel und der 1.—3. Lendenwirbel ergriffen waren. Verschiedene Male konnte ich über dem am meisten empfindlichen Dornfortsatz in der Mittellinie, entsprechend dem darüberliegenden, eine deutlich tastbare Delle feststellen, deren Erklärung nicht ganz einfach ist. Da es sich fast stets um den 5.—7. Brustwirbel handelte, so gab die Röntgenaufnahme kein klares Bild. Soviel stand aber fest, dass es sich nicht um ein Umkippen der Wirbelkörper infolge Einschmelzung von Wirbelsubstanz handelte. Die Körper und die Zwischenwirbelscheiben waren intakt. Es kann sich entweder nur um eine teilweise Einschmelzung von Dornfortsatzsubstanz gehandelt haben, die sich später wieder herstellte, oder um eine Vergrösserung und Auftreibung des nächstfolgenden Processus spinosus, obgleich ich in der dicken Rückenmuskulatur eine deutliche Verdickung des Processus spinosus nie nachweisen konnte. Analog den Vorgängen an anderen Knochen glaube ich, dass es sich nicht um eine richtige eitrige Auflösung an der Stelle der Delle, sondern um eine gewisse Erweichung gehandelt hat. Da die Prozesse zu chirurgischem Eingreifen keine Veranlassung gaben, so war es mir nicht möglich, Präparate zur mikroskopischen Untersuchung zu gewinnen. Die Haut über der Delle, sowie über dem schmerzhaften Dornfortsatz war nie gerötet.

In einigen Fällen handelte es sich zweifellos um Erkrankungen der Querfortsätze. Bei seitlicher Umfassung des Erector trunci war ein sehr lebhafter Druckschmerz vorhanden. Die Muskulatur war hart und gespannt; doch ging dies Symptom viel eher zurück als der Druckschmerz selbst, der sich oft wochenlang hielt. Auch konnte dann die Wirbelsäule gut gebeugt werden. Differentialdiagnostisch ist dies gegenüber der Lumbago wichtig, bei der gerade die Streckung der Wirbelsäule mir besonders konstant zu sein scheint. Sie bildet



hier oft einen nach hinten leicht konkaven Bogen, der beim Beugen des Oberkörpers besonders deutlich wird und sich nicht ausgleicht.

Werden auch die Wirbelbogen von der osteomyelitischen und periostitischen Entzündung ergriffen, so erklären sich die häufig auftretenden Interkostalbeschwerden, die oft lange Zeit ganz unbestimmt auftreten. Sie wandern von der einen Seite nach einiger Zeit auf die andere, je nachdem sich neue Herde an frischen Stellen bilden und können die Aufmerksamkeit auf Erkrankungen der Lungen und Pleura ablenken. Das Bild wird erst klar, wenn schliesslich doch noch eine Druckempfindlichkeit eines oder mehrerer Dornfortsätze zum Vorschein kommt. Jedenfalls machen Klagen über Schmerzen im Rücken und in den Seiten des Thorax es dem Arzte zur Pflicht, die Wirbelsäule einer genauen Untersuchung zu unterziehen, und die Klagen nicht als neurasthenische zu bewerten.

Die Röntgenbilder der Wirbel haben keinen objektiven Befund ergeben. In den seltensten Fällen ist die Struktur der Wirbel, besonders der mittleren Brustwirbel, so klar, dass man die kleinen, vielleicht erbsengrossen Herde einwandfrei zur Darstellung bringen kann. Es scheint aber so, dass die Herde nicht in der Mitte der Wirbelkörper sitzen, sondern an den Vorsprüngen und am Rande der Flächen, die an die Zwischenwirbelscheiben grenzen. Nach Analogie der Erkrankung anderer Knochen ist anzunehmen, dass es sich bei der Erkrankung der Wirbelbögen und Wirbelfortsätze um zahlreiche Herde handelt, die nacheinander auftreten können und dadurch das wechselnde Bild der Erkrankung bedingen.

In einem Falle wurde eine Knochenerkrankung mit Abszessbildung am linken Orbitalrand beobachtet. Es trat unter heftigen Schmerzen eine Schwellung und Rötung der ganzen linken Stirnseite und des oberen Augenlides, begleitet von hohem Fieber, auf. Die Schwellung wurde so stark, dass das obere, bis zu Taubeneigrösse verdickte Lid die Lidspalte völlig verdeckte. Nach einigen Tagen trat auf der Höhe des Tumors Fluktuation auf. Es wurde inzidiert, und die bakteriologische Untersuchung wies Streptokokken nach, keine Typhusbazillen, ein Ergebnis, das dem stürmischen Prozess entsprach. Da die Schwellung trotz reichlicher Eiterabsonderung nicht nachliess, sondern sogar noch 2 Erysipele von der Inzisionswunde ausgingen, ferner die starke Empfindlichkeit über dem Orbitalrand anhielt, und der Bulbus vorgetrieben wurde, musste längs des ganzen Orbitalrandes mit dem Messer eingegangen werden. Es fand sich ein retrobulbärer Abszess von Bohnengrösse, der vom oberen Orbitaldach am äusseren Drittel des Orbitalrandes ausging. Bei der Entlassung nach 86 Tagen bestand noch eine 1,5 cm lange Fistel, die aber nicht



auf rauhen Knochen führte. Der Bulbus war während der ganzen Zeit stets frei, ein Befund, der durch besondere augenärztliche Untersuchung (Prof. Hummelsheim, Oberstabsarzt, Lüttich) festgestellt ist.



Fig. 1. Gefreiter V. (Vgl. .S 13 unter 1.)

In letzter Zeit habe ich noch einen analogen Fall gesehen, in dem eine deutliche Knochenauftreibung mit Druckschmerz im äusseren Drittel des oberen Orbitalrandes bestand. Die Erscheinungen bildeten sich spontan zurück.

Häufig kommen Schmerzen in den Metatarsal- und Fusswurzelknochen vor. Es handelt sich fast stets um Leute mit Plattfüssen. Die Knochen sind stark druckschmerzhaft, manchmal sind auch die Weichteile geschwollen und von vermehrtem Resistenzgefühl. Die Röntgenaufnahme ergibt oft ein verwaschenes Bild der Gelenkräume und häufig erbsengrosse Herde, die deutlich aufgehellt sind. Es finden sich manchmal mehrere in einem Knochen, z. B. im Navikulare oder Cuboideum. Zur Abszessbildung habe ich es nie kommen sehen, doch ergreift der Prozess auch oft den Bandapparat der Beugeseite, der dann sehr empfindlich wird und das Gehen fast unmöglich macht. In diesen Fällen war stets Plattfussbildung vorhanden, die eine gewisse Prädisposition schafft.

Das Os pubis ist häufig befallen, oberer und unterer Ast in gleicher Weise. Auch hier sind die Sehnenansätze fast stets mitbeteiligt, besonders das Lig. Pouparti, die Ansätze der Recti abdominis und die Adduktoren, die wohl am häufigsten mit erkranken. Nach 8—14 Tagen pflegen die Schmerzen spontan zurückzugehen, der Druckschmerz bleibt oft 4—6 Wochen.

Oft befällt der entzündliche Prozess das Ligamentum Pouparti isoliert, das dann, in ganzer Ausdehnung, meistens beiderseits befallen ist. Der Hauptschmerz konzentriert sich auf die Ansätze am Os pubis und Os ilei, während die Mitte weniger ergriffen ist. Das Gehen wird stark behindert, und Husten, Niesen, sowie andere plötzliche Bewegungen sind ausserordentlich schmerzhaft. Das Charakteristikum dieser reinen Sehnenerkrankungen ist eine gewisse Flüchtigkeit, sie kommen und vergehen oft in 2—3 Tagen. In ähnlicher Weise können die Ansätze des Musculus sternocleidomastoideus sowie die Nackenmuskeln befallen sein.

Eine besondere Betrachtung verdienen die Erkrankungen der Bauchmuskeln, der Recti und Obliqui. Da ein grosser Teil ihres Verlaufes sehnig ist, so bildet ihre Erkrankung die Überleitung zu den reinen Muskelerkrankungen. Bei den geraden und schrägen Bauchmuskeln finden sich Muskel- und Sehnenerkrankungen stets nebeneinander; die Erkrankung der Bauchmuskeln überwiegt bei weitem.

Der flächenhafte sehnige Teil des Obliquus abdominis zeigt oft eine hochgradige, allgemeine Schmerzhaftigkeit, ohne dass es stets möglich ist, einen deutlichen Tumor irgendwo nachzuweisen. Wenn sich ein solcher findet, so ist er an der Seitenfläche des Leibes oft leistenförmig mit stumpfer Kante, entsprechend dem Faserverlauf zu fühlen; die Längenausdehnung kann 5—6 cm betragen. Je mehr sich der Sitz dem muskulösen Teil nähert, desto flächenhafter bietet sich der Tumor dar. Die Grösse schwankt bis zu Fünfmarkstückgrösse. Dagegen sitzen grosse Infiltrate bis Hühnereigrösse oft im rein muskulösen Teil. Der Lieblingssitz der Muskelinfiltrate aber sind die Recti. Die Erkrankung tritt in der Mehrzahl der Fälle allmählich und ohne Fieber auf. Die Patienten klagen über Leibschmerzen, deren Sitz sie in den meisten Fällen nicht genau lokalisieren können. Erst die sorgfältige Abtastung der Bauchdecken führt die Klarstellung herbei. Es findet sich dann meistens eine teigige Konsistenz einer oder mehrerer Rektusbäuche. Die Differenz gegenüber dem normalen Muskelgefühl lässt sich am besten durch Vergleich mit gesunden Partien feststellen. Besonders im Beginn der Erkrankung sind die Unterschiede oft sehr gering; erst im weiteren Verlauf werden die



erkrankten Partien derber und lassen sich dann unschwer erkennen. In der Mehrzahl der Fälle sind nur einzelne Teile der Recti erkrankt, so dass kranke und gesunde Partien sich abwechseln, die regelmässig durch die Inscriptiones tendineae begrenzt sind. Diese selbst sind hochgradig druckempfindlich und bieten einen deutlichen Fingerzeig für den Sitz der Erkrankung, wenn eine deutliche Differenz in dem Konsistenzgefühl der Muskelabschnitte noch nicht zu erkennen ist. Die Druckempfindlichkeit der Inscriptiones ist oft überraschend gross und steht in auffallendem Gegensatz zu ihrer geringen spontanen Schmerzhaftigkeit.

Durchaus nicht selten ist der Verlauf wesentlich ernster. Der Beginn erfolgt akut mit mässigem Fieber bis zu $38^{5-8°}$ und diffuser Schmerzhaftigkeit oft der ganzen Bauchwand, so dass sich der Verdacht einer intraperitonealen Erkrankung aufdrängt. Nach kurzer Zeit, in 12—24 Stunden, lokalisiert sich die Schmerzhaftigkeit, und es findet sich in einem oder mehreren Rektus-Bäuchen eine teigige Resistenz, die sich kaum von der übrigen Muskelmasse abgrenzen lässt. Erst langsam in einigen Tagen, unter lytischem Fieberabstieg, wird sie derber und kann sich dann zu einem festen, scharf umschriebenen ovalen oder runden Tumor entwickeln, der sich jetzt gut abtasten lässt und im Laufe der Zeit wesentlich empfindlicher wird. Manchmal macht er sich nur durch Hustenstösse oder andere plötzliche Muskelanstrengungen bemerkbar. Urin- und Stuhlentleerungen sind bei Anwendung der Bauchpresse meist erschwert. Auch das Gehen ist stark behindert. Der weitere Verlauf ist verschieden. Entweder bildet sich der Tumor spontan zurück durch direkte langsame Resorption oder durch Narbenbildung, wobei er immer härter und kleiner wird. Eine fast knorpelharte Schwiele ist dann nach langer Zeit als Rest des abgelaufenen Prozesses deutlich nachweisbar. Gelegentlich kommt es aber auch, meist unter geringer Fieberbewegung, zur Abszessbildung. Diese erfolgt, wie bei den Knochenerkrankungen, meistens sehr langsam. Es geht ihr ein langes Stadium von Pseudofluktuation voraus, indem sich bei einer Inzision kein Eiter findet, sondern nur das schon früher beschriebene weich elastische Gewebe. Ist Eiter vorhanden, so ist er spärlich, wenigstens bei den reinen Typhusbazillen-Prozessen. Reichliche Eiterbildung spricht stets für eine Mischinfektion mit anderen Bakterien oder Kokken. Die Heilung geht ausserordentlich langsam vor sich. Ich rate deshalb von Inzisionen ab und empfehle öfter wiederholte Punktionen. Der ganze Verlauf stellt an die Geduld des Patienten wie des Arztes grosse Anforderungen. Die Grösse der Infiltrate schwankt von Haselnuss- bis über Gänseeigrösse. Der Sitz ist meistens oberflächlich, dicht unter der Haut. Wenn sie aber tief

sitzen, so können sie das Peritoneum parietale reizen. Das sind die Fälle, in denen intraperitoneale Prozesse vorgetäuscht werden können, vor allem Appendizitiden und Cholezystitiden. In letzterem Falle ist durch die straffe Spannung der Bauchdecken ein Abtasten der Gallenblase unmöglich. Wenn die Spannung unter Behandlung mit hydropathischen Umschlägen nachlässt, so empfiehlt es sich, zur Feststellung der Diagnose die Recti mit 2 Fingern seitlich zu fassen und zusammenzudrücken. Man wird oft über die hochgradige Empfindlichkeit erstaunt sein.

Manchmal erfolgt die Bildung mehrerer Infiltrate schubweise nacheinander, so dass verschiedene Stadien gleichzeitig bei einem Patienten zur Beobachtung kommen. Es fand sich in einem Falle ein frisches, weiches Infiltrat neben einem derben, gut umschriebenen und ausserdem eine derbe, harte Narbe.

Selbst wenn die muskulösen Rektuspartien keine Infiltratbildung zeigen, kann doch die Empfindlichkeit der Inscriptiones tendineae auffallend deutlich in die Erscheinung treten. Sie ist dann streng isoliert und geht nicht auf die Muskelbäuche über. Dabei findet sich oft gleichzeitig Druckempfindlichkeit der Ligamenta Pouparti.

Die Muskelinfiltrate an anderen Körperstellen bieten nichts Besonderes. Der Verlauf und das klinische Bild entsprechen den eben beschriebenenen Infiltraten der Bauchdecken.

Therapie.

Handelt es sich um leichtere Erkrankungen der Knochen sowohl wie der Muskeln, so genügt es beim Sitz an den Extremitäten, das betreffende Glied ruhigzustellen. Diese Ruhe muss 5–6 Tage nach der Entfieberung anhalten. Später genügt für den Arm eine Binde und für Erkrankungen an den Beinen das Verbot, zu turnen oder grössere Marschleistungen zu vollbringen. Vollständige Ruhe, die sich über Wochen erstreckt, hat keinen wesentlich fördernden Einfluss. Medikamentös empfiehlt sich die Pinselung mit Jodtinktur. Einen zweifellos guten Einfluss hat jedenfalls die venöse Stauung nach Bier, die morgens und abends je 1 Stunde lang angewandt werden soll; doch kommen auch bei einfacher Schonungstherapie zahlreiche Heilungen vor. Ich glaube aber, dass die Stauung den Heilungsprozess beträchtlich fördert. Als drittes therapeutisches Moment hat sich mir die direkte Sonnenbestrahlung sehr gut bewährt, für die als Ersatz eventuell die künstliche Höhensonne in Betracht käme. Die erkrankten Teile werden zweimal täglich je 1 Stunde der direkten, intensiven Sonnenbestrahlung ausgesetzt. Diese Therapie



ist bei den Erkrankungen der Brustwand sowie der Bauchdecken von grösster Bedeutung, da die Stauung schlecht anwendbar ist. Schon nach wenigen Bestrahlungen wird das harte Infiltrat der Weichteile weicher und lässt sich auf der Unterlage (Thorax) besser verschieben. Die Rückbildung erfolgt manchmal in 8—10 Tagen. Pinselungen mit Jodtinktur empfehlen sich bei der Sonnentherapie nicht, weil durch die braune Färbung die Lichtwirkung beeinträchtigt wird.

In allen Fällen aber, in denen es zur Erweichung mit Eiterbildung kommt, ist das konservative Verfahren nicht mehr am Platze. Auch einfache Inzisionen führen nicht zum Ziel, sondern es muss der Herd der Erkrankung breit freigelegt werden. Bei Knochen- und Knorpelprozessen muss alles erkrankte Gewebe sorgfältig entfernt werden, so dass eine völlig gesunde Wundfläche geschaffen wird. Die Knochenhöhle wird mit einem Jodoformgazestreifen ganz locker tamponiert und die Weichteilwunde bis auf einen kleinen Schlitz zum Herausführen des Gazestreifens vernäht. Die Heilung erfolgt dann in auffallend kurzer Zeit, die Weichteile heilen per primam intentionem. Von guter Wirksamkeit erwies sich schliesslich bei den posttyphösen Muskel- und Knochenerkrankungen noch die Röntgenbestrahlung, ein Verfahren, welches Oberstabsarzt Prof. Krause (Bonn) mit gutem Erfolge im Militärgenesungsheim anwandte.

Die posttyphösen entzündlichen Knochen-, Knorpel- und Muskelerkrankungen bieten trotz ihrer prozentual geringen Anzahl ein so typisches Bild, dass sie dem Beobachter nicht entgehen können. Sie zeigen, dass der Typhus abdominalis eine Allgemeinerkrankung ist, dessen Erreger während der ersten Fieberperiode in alle Teile des Körpers geschwemmt werden, wo sie zum grössten Teil durch die natürlichen Heilkräfte des Organismus wieder unschädlich gemacht werden. In einem kleinen Teil gelingt dies nicht, und von diesem bildet wiederum ein Teil die in Frage stehenden Erkrankungen. Bei dem Begriff der Heilung dieser Prozesse muss man sich darüber klar sein, dass es sich immer nur um die Heilung der jeweiligen Erkrankung handelt, und dass ein Wiederaufflackern des Prozesses, entweder an derselben Stelle oder anderswo, noch nach Jahr und Tag möglich ist. Wie lange sich Typhusbazillen im Organismus lebensfähig erhalten können, ist im Einzelfalle nicht bekannt, und ebensolange besteht für den Träger die Möglichkeit, dass sie unter günstigen Umständen von neuem klinische Erscheinungen machen. Glücklicherweise ist dies selten und die Prognose der Erkrankung gut.





Krankengeschichten, betreffend Ostitiden am Schädel.

1.

Gefreiter V. erkrankte am 21. November 1914 an Typhus, hatte bis 40° Fieber, ist seit 17. Dezember 1914 fieberfrei und seit 21. Januar 1915 ausser Bett.

10. Februar. Aufnahmestatus: Das linke obere Augenlid ist entzündlich geschwollen. Ödem; es werden Umschläge mit 3% Borlösung gemacht. Pat. hat kein Fieber.

12. Februar. Das Ödem ist fast vollkommen verschwunden.

14. Februar. Das Ödem tritt erneut auf, der obere Rand der Orbita ist auf Druck empfindlich und etwas geschwollen. Pat. hat kein Fieber. Umschläge und Bettruhe werden verordnet. Die Schwellung und das Ödem nehmen zu, ebenso die Schmerzhaftigkeit.

17. Februar. Eine starke Schwellung, die bis zum Ohr reicht, ist bemerkbar. Die Schmerzhaftigkeit ist gesteigert; der Druckschmerz sehr stark.

Röntgenaufnahme: Leichte Verschleierung im Siebbein rechts und in der rechten Kieferhöhle. Rechte Stirnhöhle gegenüber der linken nicht verschleiert, nur etwas grösser. (Kopf leicht gedreht.) Anhaltspunkte für Stirnhöhlenaffektion sind demnach durch Röntgenaufnahme nicht zu erhalten. Die Verschleierung des Siebbeins und der Kieferhöhle ist nicht zu verwerten, da eine leichte Kopfdrehung bei der Aufnahme untergelaufen ist. Ich bin der Meinung, dass es sich doch wohl um einen periostitischen Prozess handelt am Orbitaldach der unteren Stirnhöhlenwand, durch den die leichten Reizerscheinungen an der rechten Nasenseite ausgelöst werden. (Prof. Krause.)

18. Februar. Die Schwellung nimmt dauernd zu, ebenso die Schmerzhaftigkeit. Nachts bekommt Pat. 0.02 M. Pulver. sonst Ruhe und Borumschläge. Tags hat Pat. keine Temperatur, nachts 37,³.

19. Februar. Tagsüber sind die Schmerzen geringer, gegen Abend nehmen sie zu. Fluktuation ist zu fühlen. Für die Nacht bekommt Pat. 0,02 M. Temp. abends 37,³.

20. Februar. Status idem. Temp. abends 37,6°.

21. Februar. Der Zustand hat sich gebessert, Pat. steht auf, hat keine Schmerzen mehr.

Es wird eine photographische Aufnahme gemacht.

22./23. Februar. Nachts klagt Pat. über heftige Schmerzen. Die Schwellung ist grösser, namentlich in der Parotisgegend. Das subjektive Befinden ist im ganzen schlechter. Pat. bleibt im Bett. Morgens ist die Temp. 37,2°. Es werden Umschläge und Ruhe verordnet.

23. Februar abends. Die Schwellung hat zugenommen und zwar hauptsächlich in der Parotisgegend. Der obere Orbitalrand ist fast garnicht mehr druckempfindlich. Druckempfindlichkeit und Schwellung erstrecken sich in der Hauptsache über das Schläfenbein. Temp. abends 37°.

24. Februar. Nachts erhebliche Schmerzen. Es wurde 0,02 M. gegeben. Der Orbitalrand ist nur noch am distalen Ende druckempfindlich. Die Scheitelbeingegend ist sehr geschwollen, ebenso die ganze rechte Gesichtshälfte. Morgens hat Pat. keine Temp. (37°), abends dagegen 38°.

Nochmals Röntgenaufnahme.



25. Februar. Zustand idem. Die Schwellung nimmt etwas zu.

Probepunktion: Es wurden weder Typhusbazillen noch andere Mikroorganismen gefunden.

26. Februar. Am Augenlid ist eine geringe Vorwölbung zu bemerken. Eine der Faserrichtung entsprechende Inzision wurde ausgeführt. Es entleerte sich gelblich dicker Eiter, etwa ein Esslöffel voll.

Im Ausstrich wurden Streptokokken gefunden. Kulturell weder Typhusbazillen noch andere Mikroorganismen.

27. Februar. Das subjektive Befinden ist bedeutend besser. Der Spannungsschmerz hat nachgelassen. Die Druckempfindlichkeit am Orbitalrand ist vollkommen geschwunden. Das Augenlid selbst ist noch sehr geschwollen und oben innen auch auf Druck schmerzhaft. Morgens wurde ein feuchter Verband angelegt und die Wunde drainiert. Über Nacht hat sich noch viel Eiter entleert.

28. Februar. Es wurde der Verband zweimal gewechselt.

1. März. Der Verband wurde zweimal gewechselt. Die Schwellung nimmt etwas ab. Das Auge selbst ist sichtbar zu machen und gesund. Patient ist ausser Bett.

4. März. Das Augenlid schwillt sehr langsam ab.

5.—8. März. Die Absonderung nimmt ab.

9. März. Der untere Lidrand erscheint wieder stärker geschwollen, das Öffnen des Auges geht schlechter.

Abends: Die Schwellung hat zugenommen. Das Lid bedeckt wieder vollkommen das Auge. Es ist eine deutliche Schwellung am äusseren Augenwinkel an der Schläfe von zirka 5-M.-Stückgrösse zu fühlen. Die Schmerzhaftigkeit nimmt zu. Temp. abends 36,6°.

10. März. Entleerung von viel Eiter während der Nacht. Die Schwellung nimmt ab.

12. März. Die Schwellung nimmt weiterhin ab, und die Sekretion lässt nach.

15. März. Die Schwellung ist fast ganz vergangen; die Sekretion hat aufgehört. Ein Verband erscheint nicht mehr notwendig.

19. März. Während der Nacht tritt plötzlich eine starke Schwellung auf; viel Sekret wird abgesondert. Es wird wieder tamponiert und ein feuchter Umschlag gemacht.

Abends: Schwellung und Schmerzhaftigkeit sehr stark. Temp. 37,6°.

20. März. Die ganze linke Orbitalgegend ist stark geschwollen und gerötet, auch die Jochbeingegend bis zum Ohr hin. Pat. ist fieberfrei und erhält Borumschläge.

21. März. Aus der kleinen Inzisionswunde am Lide entleert sich wenig flüssiger, dünner Eiter. Die Schwellung der ganzen Gegend wird kleiner. Am Bulbus selbst sind keine Veränderungen wahrzunehmen. Das Sehvermögen ist nicht beeinträchtigt.

23. März. Die Schwellung ist bis auf ein kleines Ödem und geringe Rötung des linken Oberlides ganz verschwunden. Keine Beschwerden. Pat. kann das Lid gut heben.

25. März. Über Nacht zeigt sich eine neue intensive Schwellung und Rötung; Ödem der ganzen linken oberen Gesichtshälfte. Ein intensives Spannungsgefühl ist aufgetreten.

26. März. Operation. In der Narkose wird entlang der linken Augenbraue, 6 cm breit, inzidiert, am Orbitaldach entlang vorgegangen, bis zirka 4 cm hinter dem Orbitalrand ein ungefähr bohnengrosser Abszess entdeckt wird. Er wird breit



tamponiert und nach der alten Inzisionsstelle am Lide durchdrainiert. Es entleert sich ganz wenig Eiter.

Während der Narkose tritt leichtes Erbrechen auf, nachher keine Reaktion mehr. Pat. klagt über heftige Schmerzen im Gesicht.

27. März. Eine Nachwirkung der Narkose ist nicht zu bemerken. Rund ums Auge herrschen starke Druckschmerzen. Der Verband ist durchgeblutet. Es wird 0,006 M. injiziert.

28. März. Der Verband ist nicht durchgeblutet. Das Drain wird entfernt; es hat sich noch Eiter entleert. Beide Wunden sehen gut gereinigt aus. Es besteht leichte Protusio bulbi und Chemosis. Die Wunden werden mit Streifen leicht drainiert. Täglich wird der Verband gewechselt. (Feuchter Verband.)

31. März. Keine Beschwerden. Schwellung und Rötung der Orbitalgegend sind ganz zurückgegangen. Die Wunden sind in gutem Zustand, Chemosis nur gering. Der Bulbus ist völlig intakt, keine Sehstörungen.

4. April. Subjektiv ist Pat. ganz beschwerdefrei. Der Zustand der Wunden, welche gut granulieren, und die ganze Orbitalgegend sind unverändert gut. Temperaturen treten nicht mehr auf.

7. Mai. Die Inzisionswunde am oberen Orbitalrande ist gut verheilt. Von der Inzisionswunde des oberen Augenlides führt ein zirka 2 cm langer Gang lateralwärts an den oberen Orbitalrand auf den Knochen. Rauher Knochen ist nicht zu fühlen; doch wird sich voraussichtlich dort noch ein kleiner Sequester abstossen. Aus diesem Grunde ist der Fistelgang noch nicht zur Heilung gelangt. Es ist deshalb eine Weiterbehandlung in einem Heimatlazarett nötig.

2.

F. erkrankte am 20. November 1914 an Typhus, ist seit 1. Januar 1915 fieberfrei.

29. Januar 1915. Etwas unterhalb der Mitte der linken Schienbeinfläche in Ausdehnung eines Markstückes ist eine schmerzhafte Anschwellung des Knochens zu fühlen.

20. Februar 1915. Oberhalb des linken Stirnbeinhöckers hat sich auf dem Stirnbein eine etwa markstückgrosse, auf dem Knochen aufsitzende, flächenförmige, druckempfindliche Verdickung gebildet.

20. Februar 1915. Röntgenaufnahme: An der kritischen Stelle ist eine deutliche Veränderung des Periosts nach innen und aussen zu konstatieren.

10. März 1915. Der Knochenprozess am Stirnbein ist weniger empfindlich geworden. Im Bereiche der früher flächenförmigen Auftreibung finden sich jetzt nur noch 2 wallartige, zirka 1,5 cm lange, leicht druckempfindliche Erhebungen. Auch links neben der Sagittalnaht hat sich auf dem Scheitelbein der Naht entlang eine wallartige Knochenauftreibung gebildet,

17. März. Die Auftreibung am linken Schienbein ist etwas stärker geworden.

Röntgenaufnahme: Deutliche Periostitis et Osteomyelitis tibiae sinistrae.

22. März. Status der Knochenprozesse ungefähr derselbe wie am 10. März. Die Beschwerden an diesen Stellen sind jedoch nur gering.

3.

Sch. erkrankte Ende Januar 1915 an Typhus.

23. März. An der rechten Stirn über dem Augenrande ist eine etwa markstückgrosse, flache Vorwölbung zu fühlen, die sich derb anfühlt und sehr druckempfindlich ist. Osteomyelitis et periostit. ossis frontal. dext. Der Austritt des



N. supraorbitalis, der an dieser Stelle liegt, ist auch sehr druckempfindlich. Die spontanen Schmerzen entsprechen im allgemeinen den Ausbreitungen des Trigeminus I. Der Nervus infraorbitalis ist nicht druckempfindlich. Im Gebiet des Trigeminus I findet sich auch eine Schmerzhyperästhesie, rechts besteht ausserdem Schwerhörigkeit.

7. Mai. Die Druckempfindlichkeit des Trigeminus I ist vollkommen behoben. — Entlassen.

Krankengeschichten-Auswahl.

Betreffend:

A. Erkrankungen des Sternum und der Rippen.

1.

Wehrmann W. Pat. erkrankte am 4. Oktober 1914 und ist seit 30. Oktober 1914 fieberfrei.

17. Dezember. In der Höhe des 4. und 5. Rippenknorpels ist eine hühnereigrosse, schmerzhafte Geschwulst von knochenharter Konsistenz zu fühlen. Die Haut über der Schwellung ist leicht verschieblich. Die Druckempfindlichkeit ist recht erheblich.

Diagnose: Osteomyelitis et Periostitis posttyphosa.

15. Januar 1915. Mit Rücksicht auf die noch bestehende Knochenerkrankung wird Pat. einem Heimatlazarett zur Weiterbehandlung überwiesen.

2.

Wehrmann E. Aus der Anamnese: Pat. hat 6 Wochen ununterbrochen gefiebert.

15. Dezember 1914. Auf der 7. und 8. Rippe vorn befindet sich eine druckempfindliche Stelle, die etwas erhaben ist.

Diagnose: Osteomyelitis et Periostitis posttyphosa.

17. Dezember. Die Schwellung wird mit Jod gepinselt. Die Vorwölbung nimmt zu.

25. Dezember. Pat. klagt über Schmerzen. Andeutung von Fluktuation.

8. Januar 1915. Die Fluktuation ist stark.

11. Januar. Der periostitische Entzündungsherd wird geöffnet.

15. Januar. Bakteriologischer Befund:

Mikroskopisch besteht der Eiter aus zahlreichen Leukozyten, die auffallend wenig Zerfallsfiguren zeigen, Lymphozyten und Makrophagen. An Mikroorganismen sind ganz vereinzelte plumpe Stäbchen vorhanden, die blasig aufgetrieben oder schlecht färbbar sind. Bei dem Conradischen Galleanreicherungsverfahren gelang es trotz der bestehenden Degeneration der Bazillen eine Unzahl von Typhusbazillen in Reinkultur aus dem Eiter zu gewinnen. (Walkhoff.)

25. Januar. Pat. hat nur noch geringe Schmerzen an der Operationsstelle.

3.

Reservist W. Pat. erkrankte am 15. Oktober 1914 und ist seit dem 29. Oktober 1914 fieberfrei.



5. Dezember 1914. Zwischen Mamilla und Sternum auf der rechten Seite der Brust ist ein apfelgrosser Tumor, beginnend auf der 4. rechten Rippe, zu fühlen. Die Haut über der Schwellung ist leicht verschiebbar, die Druckempfindlichkeit sehr stark.

15. Januar. Röntgenaufnahme:

Deutlicher Knochenschattenausfall am vorderen Ende der 5. rechten Rippe hinter der Knorpel-Knochengrenze.

Diagnose: Osteomyelitis posttyphosa. Der Befund ist ähnlich dem Bilde der Knochenlues oder Knochentuberkulose.

20. Januar. Nach Angabe des Pat. ist die Geschwulst am 27. November 1914, als er schon fieberfrei war, zuerst aufgetreten. Er hatte angeblich nur Schmerzen, wenn er den rechten Arm bewegen wollte, oder wenn er hustete oder sich auf die rechte Seite legte.

22. Januar. Mit Rücksicht auf die bestehende Knochenerkrankung wird Patient einem Heimatlazarett zur Weiterbehandluug überwiesen.

4.

Unteroffizier H. Pat. erkrankte am 18. Oktober 1914.

Auszug aus der Krankengeschichte aus dem Lazarett F.

9. Januar. Lateral vom Proc. ensiformis auf der linken Brustseite hat sich eine deutlich sichtbare, von rötlich verfärbter Haut bedeckte Schwellung gebildet. Diese besteht angeblich seit 14 Tagen, doch hat Pat. erst heute darauf aufmerksam gemacht. Er will bis jetzt keine Schmerzen empfunden haben, sondern nur bei Betastung der Stelle ein unangenehmes Gefühl gehabt haben. Die Palpation der sofort neben dem Sternum beginnenden 3 Finger breiten und fast ebenso langen, jedoch anscheinend etwas rundlichen Geschwulst, die etwa 1,5 cm über das Niveau der übrigen Brust hervorragt, ergibt das Vorhandensein einer knochenharten Geschwulst, über welcher die Haut nur in geringem Masse verschieblich ist. Die rötliche Verfärbung der Schwellung verschwindet bei Hinwegdrücken mit dem Finger, um gleich darauf wieder zu erscheinen.

14. Januar. Der Tumor zeigt heute eine, wenn auch äusserst geringe, Verschieblichkeit.

22. Januar. Der Tumor zeigt eine beginnende, allerdings noch undeutliche Fluktuation.

25. Januar. Da die Fluktuation deutlicher ist, wird der Tumor gespalten. Es entleert sich wider Erwarten eine äusserst geringe Eitermenge.

Auszug aus der Krankengeschichte in Spa:

10. Februar. Diagnose: Osteomyelitis et Periostitis der 6. Rippe.

Die Inzisionswunde granuliert.

18. Februar. Jodkali wird innerlich gegeben.

1. März. Die Inzisionswunde ist fast gänzlich geschlossen.

5.

Infanterist K. Pat. erkrankte am 1. Oktober 1914 und ist seit 6. November 1914 fieberfrei.

20. Dezember 1914. Pat. klagt fortgesetzt über Schmerzen beim Atemholen in der Gegend des Brustbeins und zu beiden Seiten desselben. Auch bei Druck auf das Brustbein und die vorderen Enden der 3., 4. und 5. Rippe, besonders rechts, äussert Pat. geringe Schmerzhaftigkeit. Objektiv ist festzustellen, dass



die Knorpel-Knochengrenze der 3., 4. und 5. Rippe rechts etwas dicker ist als links.

Diagnose: Leichte Osteomyelitis et Periostitis costalis.

B. Erkrankungen der Tibia.

1.

Wehrmann K. Pat. erkrankte am 11. November 1914 und fieberte bis zum 11. Januar 1915.

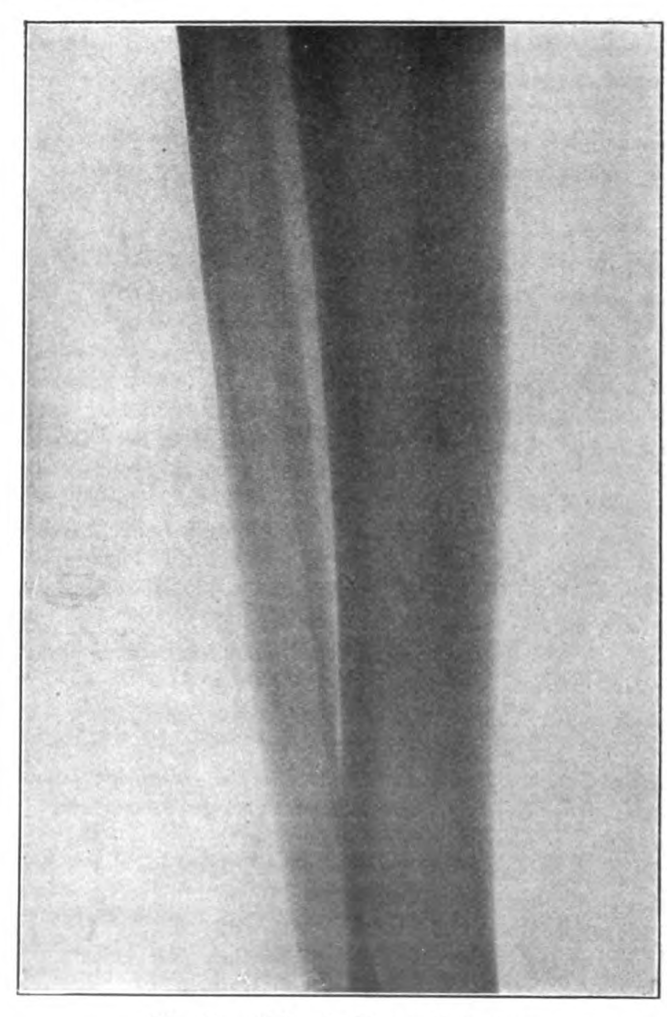


Fig. 2. (Siehe 2. Unteroffizier L.)

5. Februar. Es ist eine höckerige Knochenverdickung auf der linken Schienbeinfläche in halber Höhe zu fühlen.

9. Februar. Röntgenbefund: Kleine Aufhellung in der Mitte der Tibia.

23. März. Pat. fühlt sich ganz gut und ist bis auf geringe Schmerzen im linken Unterschenkel beschwerdefrei.

28. März. Die Knochenverdickung auf der linken Tibiafläche — ungefähr mandelgross — hat sich kaum verändert und ist von fast harter Konsistenz.

30. März. Pat. wird als felddienstfähig entlassen.

2.

Unteroffizier L. Pat. erkrankte am 15. Januar 1915 und war seit dem 22. Februar 1915 fieberfrei.

27. April. Röntgenaufnahme: Ausgeprägte Osteomyelitis et Periostitis tibialis simplex. Die Tibia zeigt eine besonders breite Kompakta. Die Markhöhle ist in dieser Partie etwas verengert.

14. Mai. Die druckempfindliche Stelle an der inneren Fläche des rechten Schienbeins, 8 cm über dem Mall. int. tibiae, ist noch immer schmerzhaft. Hier ist der Unterschenkel um 0,5 cm dicker als links. Therapeutisch wird Fönbehandlung vorgeschlagen.

24. Mai. Wegen der Beschwerden durch die Knochenerkrankung am Schienbein wird Pat. als garnisondienstfähig entlassen (siehe Figur 2 auf Seite 18).

3.

Reservist R. Pat. erkrankte am 5. November 1914 und war die erste Zeit der Krankheit, ungefähr 8 Tage lang, bewusstlos.

4. März 1915. Es ist eine deutliche Schwellung und Rötung an der Innenfläche des unteren Drittels des Schienbeins zu fühlen. Therapeutisch wird Jodkalisalbe angewandt.

Diagnose: Leichte Osteomyelitis et Periostitis tibiae.

20. März. Rötung und Schmerzhaftigkeit haben nachgelassen, dagegen besteht die Schwellung noch fort.

28. März. Am unteren Drittel des Schienbeins besteht noch immer eine starke Knochenschwellung und mässige Schmerzhaftigkeit. Pat. ist noch nicht imstande, in Stiefeln zu gehen und wird zur Weiterbehandlung einem Heimatlazarett überwiesen.

4.

Kanonier S. Pat. erkrankte am 10. Dezember 1914 und hatte bis Ende Januar 1915 Fieber.

27. März. Auf der Mitte des linken Schienbeins ist eine kleine, aber stark prominente Knochenschwellung zu fühlen.

29. März. Röntgenaufnahme:

Starke Osteomyelitis et Periostitis der linken Tibia.

10. April. Die Knochenschwellung am linken Schienbein ist noch immer druckempfindlich. Pat. wird einem Heimatlazarett zur Weiterbehandlung überwiesen (siehe nachstehende Figur 3).

5.

Vizewachtmeister K. Pat. erkrankte am 15. November 1914 und stand am 13. Dezember 1914 zuerst auf.

16. Febr. 1915. Pat., der schon entlassen werden sollte, klagt über Schmerzen an der Innenseite des rechten Schienbeins. Objektiv ist Rötung, leichte Schwellung und Schmerzhaftigkeit bei Betasten und Beklopfen festzustellen.



Diagnose: Periostitis et Osteomyelitis tibiae.

Therapie: Verband mit Jodgazelappen. Innerlich wird Jodkali gegeben.

17.—21. Februar. Die Schwellung ist langsam zurückgegangen. Es is nur noch eine ganz geringe Verdickung zu fühlen.

25. Februar. Die Periostitis ist vollkommen geheilt.

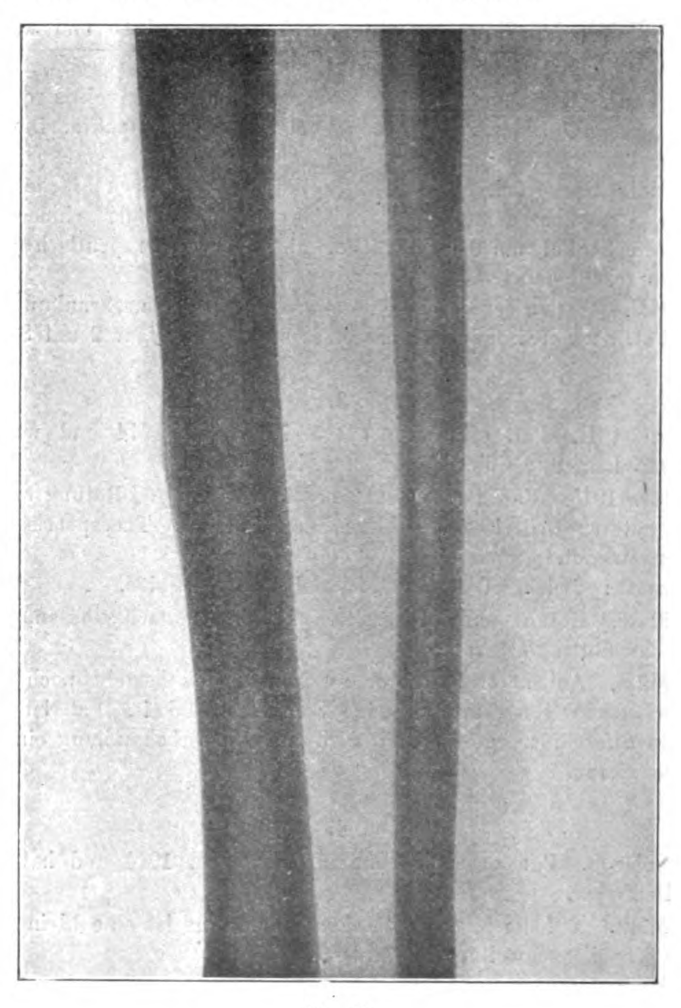


Fig. 3.

6.

Gefreiter F. Pat. erkrankte am 3. November 1914 und fieberte bis 10. Dezember 1914.

16. Februar 1915. Pat. klagt seit einigen Tagen über lebhafte Schmerzen an der ganzen linken Tibia entlang. Die Haut ist entzündlich gerötet. Messungen der beiden Unterschenkel ergeben:

Umfang gemessen	L.	R.
Unterhalb der Kniescheibe:	37 cm	36 cm
Mitte der Wade:	43 „	42 „
Oberhalb des Fussgelenkes:	25 „	24 „
Mitte des Oberschenkels:	50 „	52 „

Gegen die Knochenerkrankung wird Jodkalisalbe verordnet.

25. Februar. Pat. bedarf mit Rücksicht darauf, dass die Erscheinungen am Unterschenkel noch nicht ganz behoben sind, der Weiterbehandlung in einem Heimatlazarett.

C. Erkrankungen der Ulna.

1.

Reservist D. Pat. erkrankte am 13. November 1914.

6. Dezember 1914. Seit 4 Tagen hat Pat. geringfügige Schmerzen im linken Unterarm. Seit gestern abend ist eine Schwellung im linken Unterarm aufgetreten, und Pat. hat bei jeder Bewegung des Armes Schmerzen.

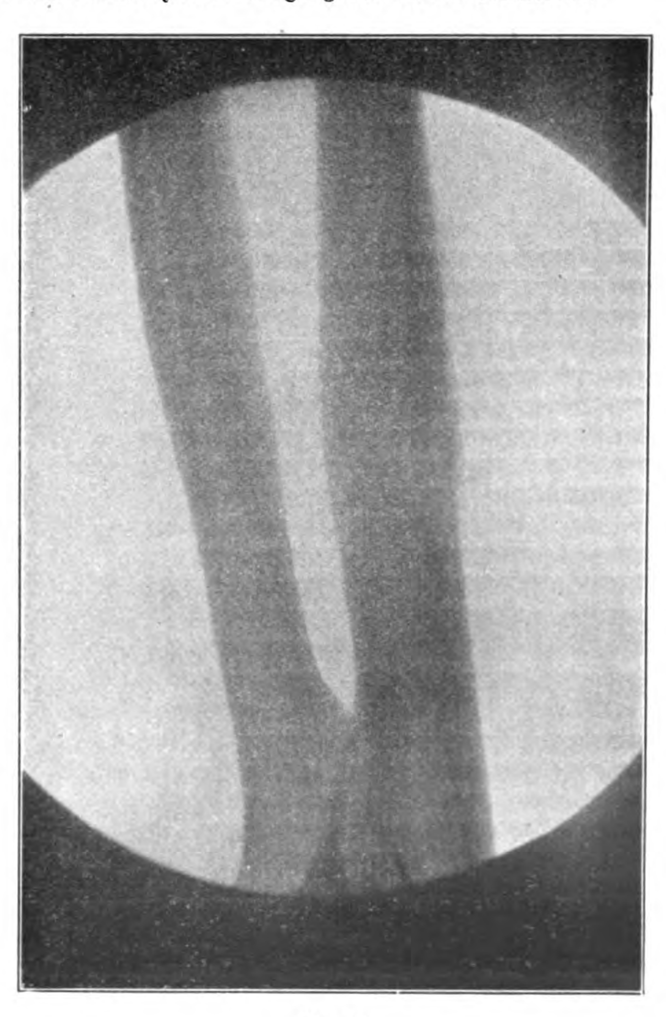


Fig. 4.

Der linke Unterarm ist in seinem oberen Teile, besonders aussen, angeschwollen und bei Betastung druckempfindlich. Die Haut des Unterarmes ist in keiner Weise verändert und zeigt keine Entzündungserscheinungen oder Zeichen einer Kontusion.



7. Dezember. Die Schwellung am Unterarm hat noch etwas zugenommen.

8. Dezember. Die Schmerzhaftigkeit ist etwas geringer geworden. Die Schwellung ist deutlich geworden und fluktuiert.

10. Dezember. Das Infiltrat am Vorderarm geht zurück.

29. Dezember. Die Geschwulst am linken Unterarm ist etwas kleiner geworden. An einer Stelle inmitten der harten Masse ist eine Erweichung, ungefähr markstückgross, zu fühlen, die von einem harten, rauen Knochenrand umgeben ist. Die Druckschmerzhaftigkeit ist nicht sehr gross.

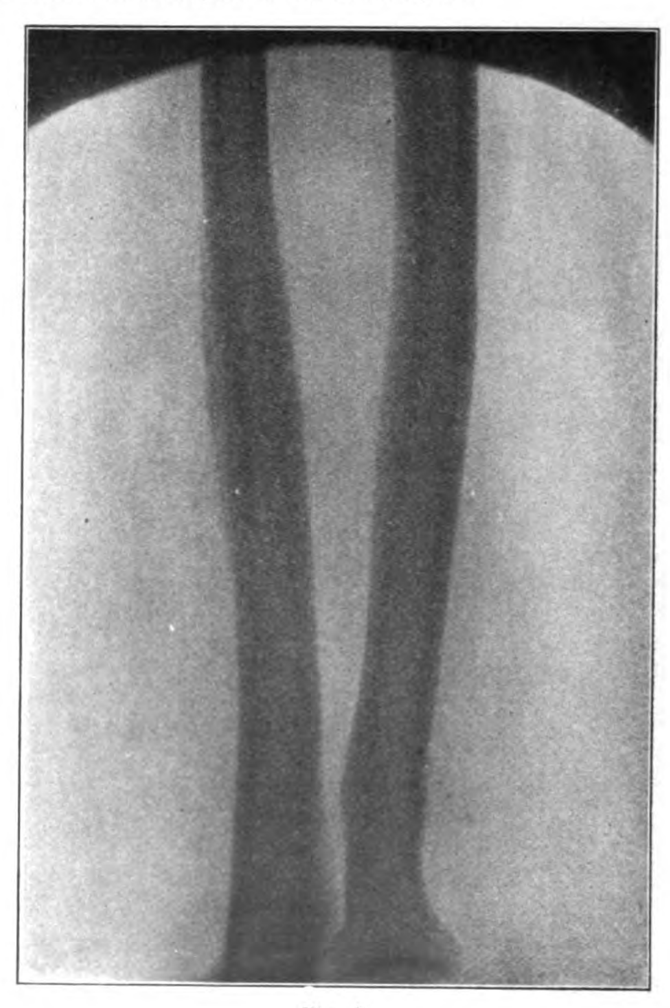


Fig. 5.

23. Januar 1915. Die Geschwulst am linken Unterarm ist erheblich zurückgegangen und mehr lokalisiert auf spindelförmige Auftreibung im proximalen Drittel. Die Schwellung ist weicher, stellenweise ödematös, stellenweise fluktuierend und nicht sehr druckempfindlich. Der Druck auf die Ulna selbst ist schmerzhaft.

Röntgenaufnahme:

In der Ulna an der lateralen Kante, nicht weit vom Ellenbogengelenk, ist ein kleiner Einschmelzungsprozess in der Kortikalis zu sehen. Das Periost ist in entsprechender Ausdehnung abgehoben und verdickt.

Diagnose: Osteomyelitis posttyphosa ulnae.

21. Januar 1915. Da der Heilungsprozess in der Ulna sehr langsam vor sich geht, wird Pat. zur Weiterbehandlung einem Heimatlazarett überwiesen (siehe Figur 4 auf Seite 21).

2.

Kriegsfreiwilliger J. Pat. erkrankte am 28. Januar 1915 und ist seit dem 15. März 1915 fieberfrei. Einen Rückfall hat Pat. nicht gehabt.

24. April. Es besteht eine Osteomyelitis der Ulna; die Muskeln sind frei.

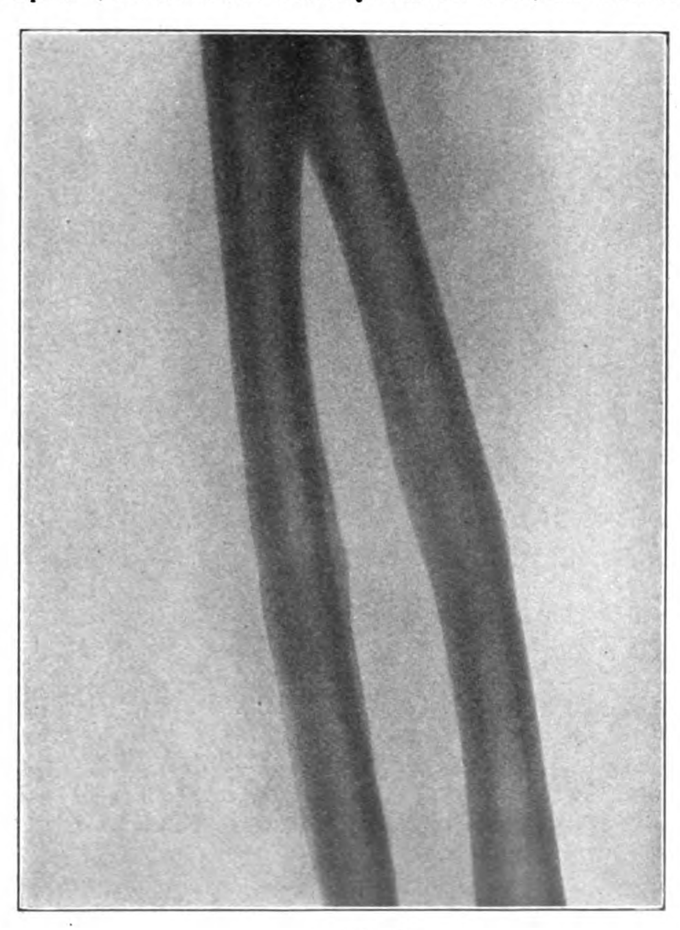


Fig. 6.

Therapie: Zweimal täglich Einreibungen mit Jodtinktur. Täglich 2 Stunden lang Staubinde.

26. April. 1. Röntgenaufnahme (dorso-volar): Ausgeprägte Periostitis und Osteomyelitis an beiden Seiten der Ulna. Die Spongiosa ist verdichtet, der Markkanal verengert. Der Radius zeigt gleichfalls leichte krankhafte Knochenveränderung.

2. Röntgenaufnahme (seitlich): An der Ulna ausgeprägte Periostitis et Osteomyelitis mit Erweichungsherd in der Spongiosa. Am Radius nur mässige Periostitis.

28. April. Pat. gibt nachträglich an, dass er schon 2 Monate vorher an derselben Stelle eine Erkrankung des Knochens gehabt habe (siehe Figur 5 auf S. 22 und Figur 6 auf S. 23).

3.

Unteroffizier B. Pat. erkrankte am 13. Dezember 1914 und fieberte bis zum 20. Januar 1915.

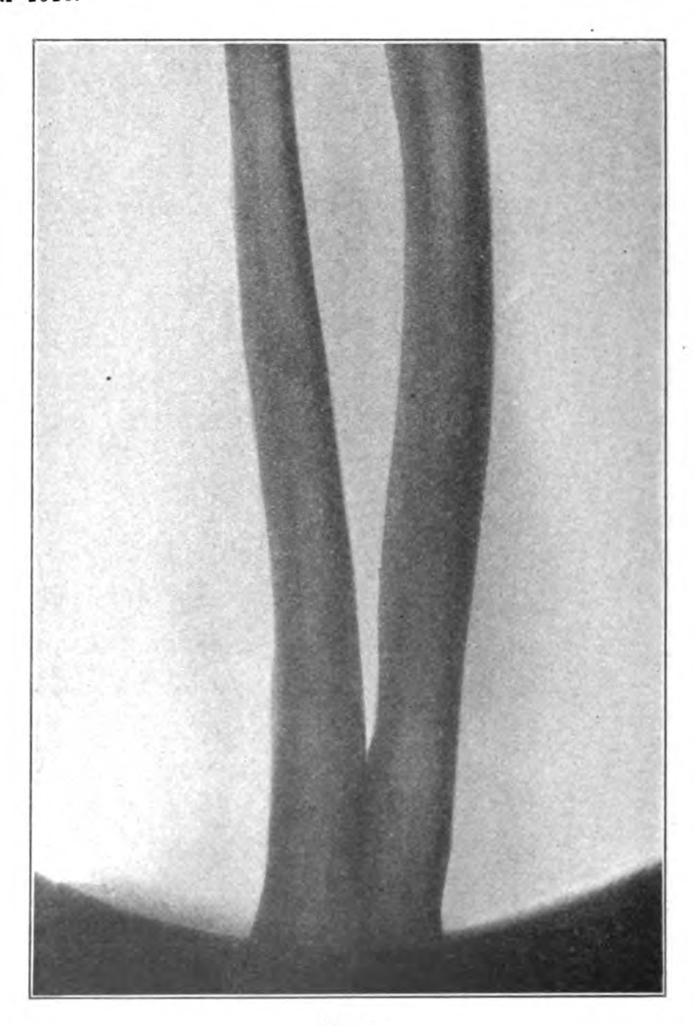


Fig. 7.

Aus der Anamnese: Im September überschlug sich Pat. mit dem Pferde, kam unter das Pferd und quetschte sich den linken Arm derartig, dass er ihn 8 Tage lang nicht gebrauchen konnte.

5. Februar 1915. Pat. klagt noch über Schmerzen im Unterarm.

19. April. Am linken Unterarm an der Ulna, kurz unterhalb des Ellenbogens, ist eine spindelförmige Geschwulst zu fühlen, die auf Druck sehr empfindlich ist.

21. April. Röntgenaufnahme: Starke flächenhafte Osteomyelitis u. Periostitis mit Erweichungsherd in der Kortikalis.

26. April. Pat. wird einem Heimatlazarett zur Weiterbehandlung überwiesen, da eine Heilung in kurzer Zeit noch nicht vorauszusehen ist (siehe Figg. 7 und 8).

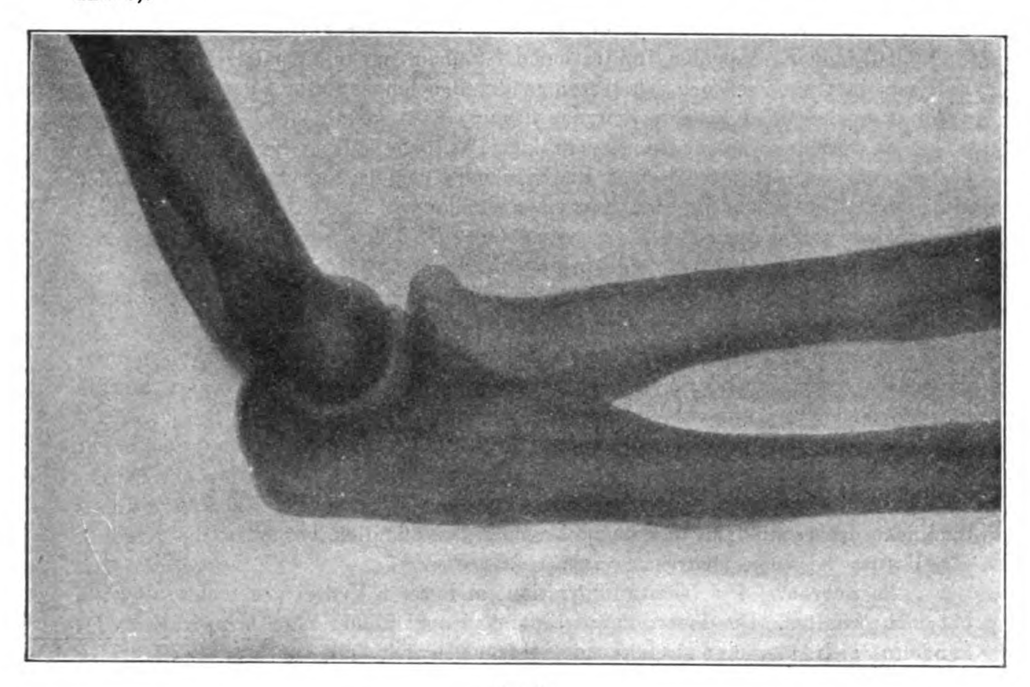


Fig. 8.

D. Erkrankungen des Humerus.

1.

Wehrmann F. Pat. erkrankte am 6. November und war bis 6. Dezember 1914 bettlägerig.

26. März 1915. An der Vorderseite beider Oberarme, am Ansatz der Mm. deltoidei an den Knochen, besteht Schmerzhaftigkeit. Schmerzhaft sind ferner die Muskelansätze an den beiden Schulterblättern, Kniekehlen und Sitzhöckern.

29. März. Röntgenaufnahme ergibt deutliche Periostitis rechts am Oberarm.

26. April. Am Deltoidesansatz des rechten Oberarmes besteht noch eine geringe Auftreibung, die nur wenig druckempfindlich ist. Links ist nichts mehr nachweisbar.

E. Erkrankungen der Rectusmuskulatur.

1.

Reservist M. Pat. erkrankte am 27. September 1914 und war seit dem 22. Oktober fieberfrei.

5. Januar 1915. Pat. klagt über Schmerzen in der rechten Bauchseite. Der Leib ist gespannt und deutlich aufgetrieben, die Blinddarmgegend ist druckempfindlich. In der Tiefe fühlt man an 2 Stellen Resistenzen, die nicht sonderlich schmerzhaft sind. Der Stuhlgang ist in Ordnung, Temp. 37,4°.



15. Januar 1915. Die am 5. Januar zu fühlenden Resistenzen stellten sich als derbe Infiltrationen der Rektusmuskulatur heraus. Sie sind gut abgrenzbar und abtastbar. Schmerzen bestehen besonders beim Aufrichten des Oberkörpers und beim Stuhlgang.

19. Januar. In den letzten Tagen ist die Infiltration weniger deutlich zu fühlen. Der Druck auf die Rektalmuskulatur ist schmerzhaft.

24. Januar. Von den Infiltrationen ist nichts mehr zu palpieren, doch hat Pat. von Zeit zu Zeit noch Schmerzen in der Bauchmuskulatur. Pat. hat 2 Pfund abgenommen, weil er längere Zeit nur flüssige Kost gehabt hat.

25. Januar. Seit heute wieder klagt Pat. über heftige Leibschmerzen. Es besteht ein leichter Meteorismus und Spasmus der Bauchdecken, besonders der Mm. recti. Die Betastung der ganzen Bauchdecken ist schmerzhaft. Pat. hat kein Fieber und keinen Brechreiz. Die Zunge ist feucht, der Puls normal. Mc. Burnays Punkt ist druckempfindlich. Die Gallenblase ist nicht zu fühlen.

28. Januar. Der Meteorismus besteht fort. Die Betastung der Bauchmuskulatur, besonders der Mm. recti, ist sehr schmerzhaft.

5. Februar. Der Meteorismus geht allmählich zurück. Die Muskelschmerzhaftigkeit besteht fort. Es ist ein deutliches, derbes Infiltrat im rechten Rektus um den Nabel und unterhalb zu fühlen.

10. Februar. Die Infiltration des M. rectus abdominis ist palpatorisch nicht mehr nachweisbar, doch hat Pat. dort noch Beschwerden, und es besteht Druckempfindlichkeit. Meteorismus ist immer noch leicht vorhanden. Die Inscriptiones tendineae des rechten M. rectus sind besonders empfindlich, besonders die 2. und 3. Mc. Burnay ist nicht mehr schmerzhaft.

25. Februar. Die leichte Infiltration im unteren Drittel des rechten Rektus hat sich erhalten. Die Inscriptiones tendineae sind immer noch schmerzhaft. Es handelte sich um eine tiefsitzende Muskelschwiele mit leichter peritonealer Reizung.

2.

Reservist M. Pat. erkrankte am 24. Dezember 1914 und stand am 18. Februar 1915 zum ersten Male auf.

23. Februar. Am rechten M. rectus, nahe der Symphyse, ist eine derbe Geschwulst zu fühlen, die auf Druck schmerzhaft ist.

6. März. Es besteht noch starke Schmerzhaftigkeit durch die Myositis des rechten M. rectus abdominis. In den letzten Tagen hat sich die Entzündung in einen harten, gegenüber der früheren Ausdehnung relativ kleinen Tumor konzentriert, der auf Druck und spontan sehr schmerzhaft ist. Es bestehen starke Beschwerden bei der Defäkation und beim Aufrichten.

Jodkali innerlich und Jodpinselungen blieben bisher ohne Erfolg.

15. März. Pat. erhält ein Schwitzbad. Unmittelbar nachher ist Pat. in bezug auf seine Muskelerkrankung fast beschwerdefrei. Die Geschwulst ist etwas kleiner. Im Laufe der letzten Tage war sie etwas mehr gegen die Symphyse vorgeschritten.

30. März. Die anfängliche Besserung der Myositis hat nicht angehalten. Es bestehen immer noch starke Schmerzen, besonders beim Aufsetzen und Gehen. Selbst kleine Spaziergänge machen starke Beschwerden und lassen die Geschwulst anschwellen und grösser erscheinen.

10. April. In der rechten Unterbauchgegend ist in der Muskulatur eine pflaumengrosse, schmerzhafte Verdickung fühlbar. Von dort zieht sich ein ebenfalls schmerzhafter Strang zur Blasengegend herunter.



21. April. Im Liegen ist keine deutliche Resistenz vorhanden. Im Stehen dagegen tritt in der Gegend der unteren Inscriptio tendinea die deutliche brettharte Geschwulst auf.

3.

Oberwachtmeister L. Pat. erkrankte am 10. November 1914 und fieberte bis zum 7. Dezember 1914.

28. Januar 1915. Der Leib ist im oberen Teile weich. Unterhalb des Nabels ist eine tumorartige Verdickung, über welcher die Haut verschieblich ist, zu fühlen. Der Durchmesser des Tumors ist ungefähr 7 cm. Die Druckempfindlichkeit ist mässig.

10. Februar. Therapeutisch wird Solutio Kal. jod. innerlich gegeben, äusserlich Jodpinselung.

Der Tumor ist kleiner geworden und grenzt sich scharf gegen seine Umgebung ab. Es ist deutliche Fluktuation zu fühlen.

19. März. Es wird eine Punktion des Muskelinfiltrats vorgenommen.

20. März. Bakteriologischer Befund:

Im Ausstrichpräparat wurden keine Mikroorganismen gefunden. Kulturell konnten auch keine Eitererreger gezüchtet werden. Typhusbazillen wurden ebenfalls nicht gefunden.

3. April. Die Schwiele am Leib ist bedeutend zurückgegangen, die Fluktuation ist vollständig verschwunden.

4.

Kanonier W. Patient erkrankte am 1. Oktober 1914 und war seit 1. November 1914 fieberfrei.

19. Dezember. Unterhalb des Nabels, mehr rechts an der Mittellinie liegend als links, ist eine, nach rechts und rechts unten deutlich, nach den anderen Seiten weniger deutlich oder nicht abgrenzbare Resistenz festzustellen. Sie ist druckempfindlich. Schmerzen sind besonders beim Aufsetzen und beim Stuhlgang vorhanden.

20. Januar 1915. Trotz fortgesetzter Behandlungsversuche mit heissen Umschlägen, feuchten Verbänden und Jodpinselungen, hat sich der Zustand des Patienten nicht wesentlich verändert. Die infiltrierten Partien der Bauchmuskulatur nahmen zwar an Umfang etwas ab, doch wurden die Verhärtungen immer derber. Dabei nahm die Schmerzhaftigkeit eher zu als ab. Beim Aufrichten, Aufstehen vom Stuhl und beim Stuhlgang sind die Beschwerden am auffälligsten. Augenblicklich stellt die infiltrierte Stelle einen apfelgrossen, harten Tumor dar, der an der Bauchmuskulatur oberhalb der Symphyse mehr nach rechts gelegen ist.

29. Januar. Der Tumor in der Bauchmuskulatur hat ungefähr Kindskopfgrösse erlangt. Durch die Behandlung ist die Muskelerkrankung kaum beeinflusst worden. Pat. wird einem Heimatlazarett zur Weiterbehandlung überwiesen.



(Aus dem Kriegsgefangenenlazarett S. und dem Seuchenlazarett L.)

Über Fleckfieber.

Von

Dr. Fritz Levy,

zur Zeit Bakteriologe am Reservelazarett Bromberg.

Mit 1 Abbildung und 25 Kurven im Text.

Die vorliegende kleine Arbeit will keine umfassende Darstellung des Fleckfiebers sein. Für die Ausarbeitung einer Monographie ist die Zeit noch nicht gekommen. Es soll nur in kurzen Zügen geschildert werden, was Verf. an vielen hundert Fleckfieberkranken von verschiedener Nationalität in Gefangenenlazaretten beobachtet hat.

An der Hand von mehr oder minder vereinzelten Fällen sind in den letzten Monaten so vielerlei Dinge behauptet worden, die oft nur recht geringe allgemeine Bedeutung haben. Wichtigeren Dingen ist dann wieder weniger Beachtung gewonnen. Das Fleckfieber war uns allen und ist heute noch vielen Ärzten eine Krankheit, die man nur aus Büchern kannte. Das Bild, wie wir es heute sehen, hat sich mannigfach geändert. Ich würde glücklich sein, wenn diese kleine Arbeit in bescheidenem Masse ein wenig dazu beiträgt, „das typische Bild des Fleckfiebers“ festzulegen. Über Veränderung dieses Bildes unter dem Einfluss bestimmter Arzneimittel wird später im Zusammenhange berichtet werden. Über diese Untersuchungen sind heute die Akten noch nicht geschlossen.

I. Übertragung.

Das Fleckfieber (Febris exanthematica) = Flecktyphus, Kriegstyphus, Hungertyphus war seit langen Jahren in Deutschland nur selten beobachtet worden. Hin und wieder traten in Grenzbezirken



des Ostens und in Hafenstädten vereinzelte Erkrankungen auf. Russland aber besitzt wie von fast allen Infektionskrankheiten auch endemische Herde dieser Seuche. So kam es denn auch nicht unerwartet, dass unter den russischen Gefangenen, die unseren siegreichen Heeren so zahlreich in die Hände fielen, an mehreren Stellen, aus ihrer Heimat mitgebracht, Fleckfieber ausbrach. Sie übertrugen die Krankheit auf ihre mitgefangenen Verbündeten Belgier, Franzosen, Engländer. Bei ihrer Behandlung und Pflege steckten sich leider auch mehrere deutsche Ärzte und wackere deutsche Bewachungsmannschaften an, von denen wir einige, darunter hervorragende Leuchten unserer Wissenschaft, als schmerzliche Opfer beklagen. So sah ich Fleckfieberfälle bei allen genannten Nationalitäten. Bei der Frage nach einer relativen Immunität und der Bewertung der Sterblichkeit wird eingehend darauf zurückzukommen sein.

Dank unserem vorzüglich organisierten Sanitätswesen ist es glücklich gelungen, die Krankheit von der Zivilbevölkerung völlig fernzuhalten, und ihrer in allen betroffenen Gefangenenlagern Herr zu werden.

Den Erreger des Fleckfiebers kennen wir noch nicht. Es sind zwar eine ganze Reihe bereits beschrieben worden, teils Protozoen, teils Bakterien, so von Gottschlich, Petruschky, Prowazek u. a. Bisher hat noch von keinem „Erreger“ mit Sicherheit nachgewiesen werden können, dass er wirklich in ursächlichem Zusammenhange mit dem Fleckfieber steht. Meine eigenen Untersuchungen sind völlig erfolglos geblieben, was den Fleckfiebererreger betrifft, und führten mich nur dahin, unklare Fälle, die den Stationen überwiesen wurden, als Mischinfektionen mit Rückfallfieber oder Fälle von chronischem Rückfallfieber zu erkennen. Ich habe darüber bereits in der Münch. med. Wochenschrift 1915 Nr. 37 berichtet und werde in dem Abschnitt: Diagnose und Prognose näher darauf eingehen.

Bestätigen kann ich die bereits mehrfach, zuletzt von Matthes veröffentlichte Beobachtung, dass bei dem grössten Teil der Fleckfieberkranken eine mässige Leukozytose (durchnittlich 10—15000) zu finden ist. Die polynukleären Leukozyten, die oft eigenartig eingerissene Kerne aufweisen, überwiegen auffällig. Eosinophile Leukozyten sieht man nur verschwindend wenig. Matthes will diesen Befund bei der Differentialdiagnose gegen Unterleibstyphus verwerten, bei dem man meist eine Leukopenie antrifft. Leukozytenzahlen in der Nähe von 10000 habe ich auch bei Rückfallfieber beobachtet. Reiche hat inzwischen ähnliche Befunde mitgeteilt.

Meine Untersuchungen waren vorwiegend Blutuntersuchungen, ausgehend von den Arbeiten von Nicolle, dass es gelang, Affen zu



infizieren, wenn man ihnen von dem zentrifugierten Blute Fleckfieberkranker die Schicht der Leukozyten einspritzte, dass aber eine Ansteckung nicht erfolgte, wenn die Erythrozytenschicht oder das Serum gegeben wurde. Diese Beobachtung spricht natürlich sehr dafür, dass der Erreger an die Leukozyten gebunden ist. Später zu erörternde Beobachtungen scheinen die Richtigkeit dieser Annahme zu bestätigen. Welche Bedeutung den zuerst von Prowazek beschriebenen basophilen Granulationen zukommt, harrt späterer Entscheidung. Sie sind auch hin und wieder bei anderen Erkrankungen anzutreffen. Nach Abschluss meiner Beobachtungen erschien die Mitteilung von Arnheim, der bei einigen Fleckfieberkranken extrazellulär gelegene grampositive Stäbchen im Blute, Harn usw. gefunden hat. Es ist ihm gelungen, diese äusserst feinen Doppelstäbchen zu züchten. Er hält sie für den mutmasslichen Erreger des Fleckfiebers und glaubt, dass sie bereits von anderen Forschern gesehen und beschrieben sind. Seine Beobachtungen bedürfen der Nachprüfung an einem grösseren Material.

Da der Erreger des Fleckfiebers noch unbekannt ist, war zumal im Anfange des Krieges die Art seiner Übertragung stark umstritten, die Ansteckungsgefahr aber geradezu ungeheuerlich überschätzt worden. In dem kurz nach der Mobilmachung in Berlin abgehaltenen Orientierungskurse für freiwillige Kriegsärzte sagte v. Wassermann: „Zu ihrem eigenen Schutze und zum Schutz ihres Personals müssen sie den Flecktyphuskranken ohne Rücksicht auf äussere Kälte stets bei offenen Türen und Fenstern liegen lassen, so dass ein Luftzug entsteht, um das massenhaft in die Luft ausgeschiedene Kontagium möglichst zu verdünnen und aus dem Krankenraum zu entfernen.“ Dies sagte er in Erinnerung bei Robert Koch gesehener Fälle. Dann aber warnte er vor stechenden Insekten, insbesondere Fliegen [1]).

Jüngst erinnerte auch Hartmann an diese Frischluftbehandlung, die er einstmals bei Kurschmann gesehen hatte und die auch den Kranken wohltat. Nach Möglichkeit habe ich auf den mir unterstellten Stationen diese Lüftung durchgeführt, aber ich glaube kaum, dass ihr mehr als eine nebensächliche Bedeutung für die Verhütung einer Übertragung zukommt. Dies stände auch in ziemlichem Widerspruch zu der Annahme, dass der Erreger des Fleckfiebers an die Leukozyten gebunden ist.

[1]) In vielen Lazaretten sieht man leider noch immer in den Krankensälen Fliegenfänger aufgestellt aus Papierstreifen mit einer Klebemasse, die einen Fliegen anlockenden Stoff enthält. Einige Fliegen bleiben ja daran kleben, aber durch den anlockenden Geruch wird die besonders in den Typhus-, Cholera- und Ruhrbaracken so gefährliche Fliegenplage eher vergrössert als gemildert.



In Mehrings Lehrbuch der inneren Medizin schreibt Romberg: „Das uns noch unbekannte Kontagium des Fleckfiebers ist wohl das Infektiöseste aller akuten Exantheme. Fleckfieberkranke sind während des ganzen Fieberstadiums und auch in den letzten Tagen der Inkubationszeit ansteckend. Auch ihr Schweiss und Harn enthalten wahrscheinlich den Infektionsstoff. Das Kontagium ist sehr haltbar und so kann die Krankheit durch gesundbleibende Dritte oder durch Gegenstände auf weite Entfernungen übertragen werden. Auch Fleckfieberleichen sind ansteckend."

Die Mehrzahl der neueren Arbeiten nehmen einen grundverschiedenen Standpunkt ein. Dieudonné gibt im „Taschenbuch des Feldarztes" an: Übertragung durch Kleider- oder Kopfläuse; direkter Kontakt, Gegenstände und Tröpfchen beim Husten kommen nach neueren Berichten nicht in Betracht.

Auch Vollbrecht und Wieting-Pascha schreiben in ihren „Kriegsärztlichen Erfahrungen aus dem Balkankrieg": Die Ausbreitung erfolgt sicherlich zum grossen Teil durch Ungeziefer, namentlich die Läuse.

Aber auch Flöhe und Wanzen werden als Überträger angesprochen, so z. B. von Kolle und Hetsch. Sie weisen auch als Beweis für die Annahme einer Übertragung durch Ungeziefer auf die Beobachtung hin — die ich leider zu wiederholen Gelegenheit hatte — „dass sich in Krankenhäusern (Gefangenenlagern; Zus. d. Verf.) die Ärzte fast regelmässig mit Flecktyphus infizieren, wenn sie die Kranken, ohne dass diese gebadet und ihrer schmutzigen oder mit Ungeziefer behafteten Kleider entledigt sind, untersuchen. Die gebadeten und in frische Kleider gebrachten Kranken sind meist viel weniger ansteckend für das Pflegepersonal."

Jochmann, der leider auch dem von ihm so eifrig studierten Fleckfieber zum Opfer fiel, berichtet von den Erzählungen eines serbischen Arztes, der den Versuch gemacht hatte, dass er Fleckfieberkranke, die gut gebadet und gereinigt waren, mit anderen Kranken in ein Bett legte, ohne dass diese erkrankten.

Brauer glaubt auch, dass eine Tröpfchenübertragung besonders in den ersten Tagen, die oft grippenartig verlaufen, in Frage kommt.

Meine eigenen Untersuchungen, in welcher Weise die Übertragung zustande kam, mussten sich bei der Fülle der Arbeit auf Nachforschungen beschränken in Fällen, wo eine sorgfältige Beobachtung stattgefunden hatte. Die Masse der Kranken, die aus den Lagern den Lazaretten überwiesen wurde, war dazu nicht geeignet



denn keiner der Eingelieferten war läusefrei; mögen nur vereinzelte Läuse gefunden worden sein, oder aber die Kranken von einer richtigen Läusesucht (Pediculosis) befallen gewesen sein. Ich habe Hemden gesehen, auf denen auf dem qcm durchschnittlich 5 und mehr Läuse sassen, also etwa 100000 auf dem ganzen Hemd. Dazu kamen Nissen (Eier) und junge Brut. Haase hat von einem Russenhemd 3800 Läuse gesammelt. Er hat in seiner Schrift uns wertvolle Beiträge zur Biologie der Kleiderlaus geliefert. Ihre Lieblingssitze sind nach meinen Beobachtungen die Nähte, besonders die Kragennaht der Hemden. Unmengen von Nissen findet man ferner auf den meist von Schmutz starrenden Bändern, an denen die Russen ihre Kreuze, Amulette, Heiligenbilder u. dergl. um den Hals tragen. Ihrer Entlausung wissen die Russen sich mit einer oft staunenswerten Findigkeit zu entziehen. Jeden Tag erfinden sie neue Kniffe. Erwähnt sei das Vertauschen von Kleidungsstücken, d. h. ein Mann aus einer zur Entlausung bestimmten Abteilung gibt seine Sachen einem guten Freunde aus einer anderen Abteilung zur Aufbewahrung und entzieht sie so der Entlausung. Oft genug habe ich versteckte Kleidungsstücke unter den Baracken hervorholen lassen. Auch Vergraben von Kleidungsstücken ist nicht selten. Die Leute haben nämlich die Vorstellung: „wer Läuse hat, ist gesund.“ Richtig ist daran nur die zugrundeliegende Beobachtung, dass die Läuse einen Hochfiebernden in Scharen verlassen. Folgender Fall war auch recht lehrreich: Der Station wurde vom Lager ein Russe überwiesen, der mit Läusen geradezu übersät und völlig zerfressen war. Er gab an, seit einigen Monaten kein Hemd und keine Unterhose getragen zu haben. Meine Nachforschungen bei der Kommandantur des Lagers ergaben, dass der Abteilung dieses Mannes innerhalb dieser Zeit zweimal zwei Garnituren Wäsche gegeben worden war. Durch Vernehmung mit Hilfe von Dolmetschern stellten wir dann fest, dass er diese Wäsche sofort an mitgefangene Belgier oder Franzosen verkauft hatte.

Meine Feststellungen beschränken sich auf zwei Deutsche und zehn russische Ärzte, die in Gefangenenlagern erkrankten. Auf einer Station beobachtete ich eine Hausinfektion bei einem deutschen Militärkrankenwärter und drei russischen Feldscheern. Die im Lager erkrankten fremden Sanitätsmannschaften sind für die Forschung nach der Art der Übertragung den anderen Gefangenen gleichzusetzen, unter denen sie ihre Tätigkeit ausübten. Sie waren ebenso verlaust wie diese.

Die deutschen Kollegen hatten auf ihren weissen Übermänteln Läuse gefunden. Von einem Stich wussten sie nichts. Dies ist aber nicht verwunderlich. Wer nämlich andauernd unter stark verlausten



Leuten zu tun hat, kann einen wirklichen Stich leicht unbeachtet lassen. Es stellt sich zu leicht, wie ich von mir selbst weiss und wie mir viele Herren, die in gleicher Lage waren, bestätigten, ein andauerndes mehr oder minder starkes Hautjucken ein, da man ständig daran denkt, man könnte etwas aufgefangen haben.

Da die Kollegen einmal von einem sicheren Stich nichts wussten und andererseits beide anfangs an einer Bronchitis erkrankten, hielten wir eine Luftübertragung durch Schuppen oder Tröpfchen für sehr möglich und trugen in den ersten Wochen zum eigenen Schutze Mundmasken. Versuche mit Kappen aus Mosettigbattist über den ganzen Kopf mit Zelluloidfenstern und wattegedichteter Atmungsklappe ergaben deren völlige Unbrauchbarkeit, da vom Atem die Fenster beschlagen. Später verwandten wir einfache Gazeschürzen, die mit Bändern oder brillenartigen Drahtbügeln, die unser Oberapotheker Herr Mellin kunstvoll bog, am Ohr befestigt wurden. Aber auch diese legten wir bald ab in der festen Überzeugung, dass eine Luftübertragung nicht stattfindet.

Wichtig war mir die Feststellung, dass die deutschen Kollegen, wie gesagt, Läuse auf ihren Übermänteln gefunden hatten. Die russischen Ärzte hatten ebenfalls Läuse bei sich gefunden. Bei allen auf den Stationen erkrankten Feldscheern fand ich Läuse, die sie wohl beim Ausladen oder Auskleiden der Neuaufnahmen aufgegriffen hatten. Der deutsche Militärkrankenwärter, der auf meiner Station erkrankte, hat nie eine Laus bei sich gefunden trotz aufmerksamer Beobachtung. Er gab aber an, etwa 8—14 Tage vor seiner Erkrankung einen Floh gehabt zu haben. Die Bisstellen waren noch deutlich zu erkennen. Man wird also auch mit Flöhen als Überträgern des Fleckfiebers in vereinzelten Fällen vielleicht zu rechnen haben.

Schliesslich möchte ich noch von einem traurigen Fall berichten, der wie ein Laboratoriumsversuch verlief. Ich wurde in ein Krankenhaus gerufen, in das ein hochfiebernder Zivilist unter typhusähnlichen Erscheinungen in elendem Zustande am 4. oder 5. Tage seiner Erkrankung eingeliefert war, und sollte die Entscheidung abgeben, ob es sich um Fleckfieber handelte. Als ich in das Krankenzimmer trat, lag der Kranke mit Cheyne-Stokesschem Atmen, bewusstlos. Das weit ausgebreitete hämorrhagische Exanthem, das auch auf den Gliedmassen ausgebreitet war, liess sofort die Diagnose Fleckfieber bestätigen. Ich forschte natürlich nach der Ansteckungsquelle und da wurde mir folgendes berichtet: Der Patient hatte beruflich in einem Gefangenenlager zu tun. Seit dieses in der Nähe des Ortes errichtet war, bildete die Verlausung der Russen eines der beliebtesten Tages-



gespräche. Der Patient hatte sich heimlich im Lager Läuse in eine Streichholzschachtel sammeln lassen und diese am Biertisch herumgezeigt. Es wurde mir sogar erzählt, er habe sie dort auf seinem eigenen Unterarm zum Saugen angesetzt. Diesen groben Unfug hat er mit dem Leben bezahlen müssen.

Es verdient betont zu werden, dass dieser Mann während der ersten Tage seiner Erkrankung und natürlich während der ganzen Inkubationszeit im Hause mit seiner Familie zusammengelebt hat, und dass durch ihn niemand angesteckt wurde. Auch durch die bei Familien bzw. zu Hause wohnenden deutschen Kollegen erfolgte keine Weiterverbreitung des Fleckfiebers. Dies ist eine alte Beobachtung, die schon Murchison erwähnt, dass Ärzte, die selbst an Fleckfieber erkranken, selten ihre Familienangehörigen anstecken. Dies liegt meines Erachtens einfach daran, dass sie zwar mal irgendwo bei ihrer Tätigkeit eine Laus auffangen, aber nie so verlausen, dass sie Ungeziefer abgeben. Es ist auch nirgends beobachtet worden, dass sich Angehörige, Pfleger oder Ärzte angesteckt hätten bei den schmerzlichen Opfern, die diese Seuche unter den Besten unseres Berufes gefordert hat, Jochmann, Cornet, Lüthje, Mohr, Hinz u. a.

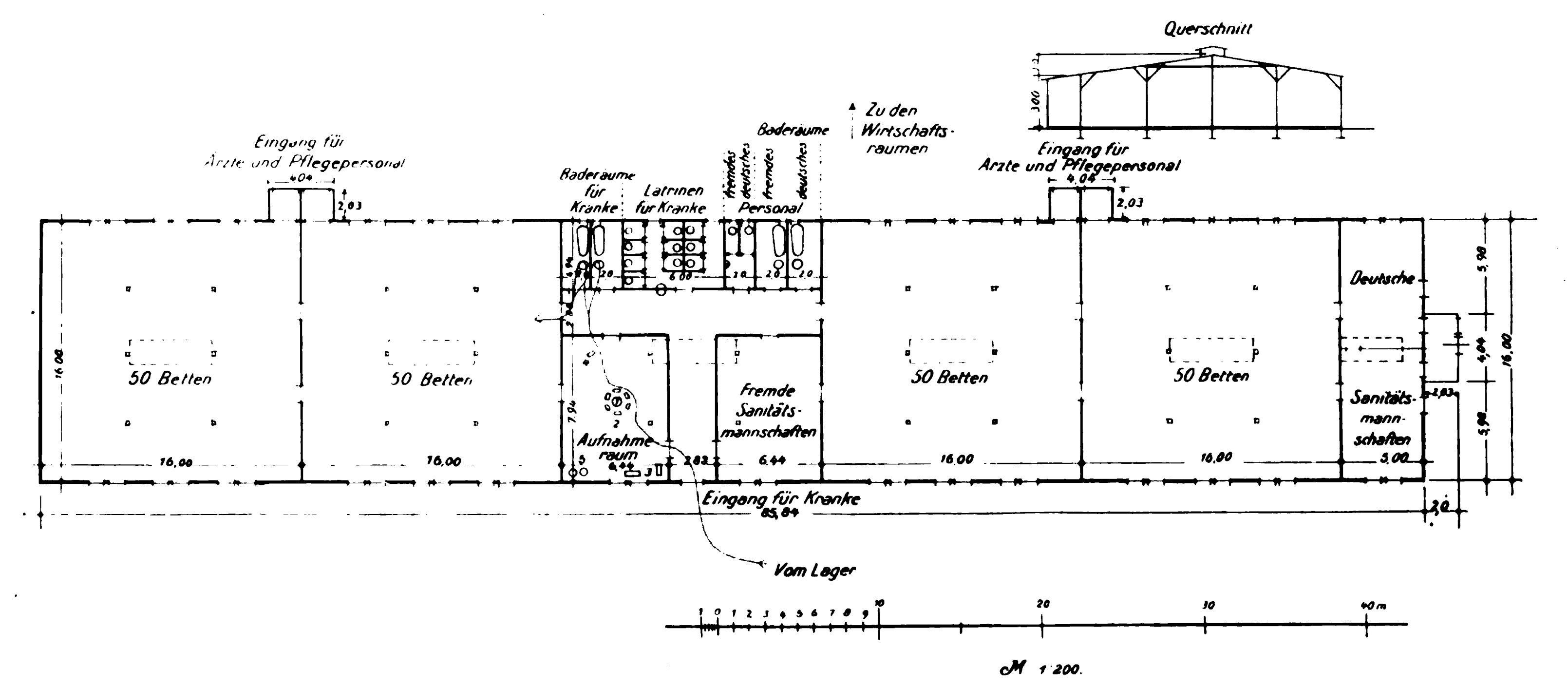
Seit wir zum Ausladen, Scheeren und Baden nur immunes Personal verwandten, das Fleckfieber bereits überstanden hatte, ist bis auf die Übertragung durch den Floh keine Hausinfektion erfolgt. Trotz guter Lüftung der Krankenräume spricht dies, glaube ich, gewichtig gegen die Annahme einer Übertragung auf dem Luftwege. Ich habe selbst annähernd $^3/_4$ Jahr täglich viele Stunden in Fleckfieberbaracken zugebracht und die allerdings peinlichst entlausten Kranken eingehend untersucht usw. Ja, ein von mir sehr hochverehrter, älterer Herr von grosser Erfahrung hat recht oft auf der Station die Kranken ohne Stethoskop auskultiert, indem er einfach sein Ohr an den Kranken legte, ohne sich anzustecken. Er tat es, weil er wie ich überzeugt war, dass nur Ungeziefer das Fleckfieber überträgt. Als ich später in einem anderen Lager mit anderen Herren zusammenarbeitete, schlossen sie sich bald dieser Ansicht an, als nach Durchführung geeigneter Entlausungsmassnahmen im Lazarett keine Hausinfektion erfolgte. Mir ist kein Fall bekannt, wo sich Ärzte in einem ordnungsmässig entlausten Lazarett angesteckt hätten. Dies erfolgte stets nur in verlausten Lagerbaracken oder Revieren.

Ohne auf alle gemachten Vorschläge für die Vorbeugung einer Übertragung näher einzugehen, will ich kurz die bei uns getroffenen Massnahmen angeben, die sich durchweg gut bewährten. In S. liess sich dies dank eines vortrefflichen Grundrisses der Baracke (Fig. 1) vorzüglich durchführen. In L. habe ich es in ähnlicher Weise den



Gefangenen-Lazarett.

1 Stück feste Holzbaracke.



Zeichenerklärung: ← Weg des Kranken bei der Aufnahme. 1. Ofen. 2. Schemel. 3. Strohsäcke für Schwache. 4. Schemel auf Sack zum Scheeren. 5. Bottiche mit Kresolseife.

Fig. 1.

dortigen Raumverhältnissen angepasst. In nachfolgenden Zeilen schildere ich den Betrieb von S.

Etwa 25 Kranke wurden in einem Planwagen jedesmal vom Lager eingeliefert. Sie wurden von Arbeitern, die ich aus den völlig wiederhergestellten Rekonvaleszenten entnahm, ausgeladen und in den Aufnahmeraum getragen. Der Aufnahmeraum ist 7,94 m lang, 6,44 m breit, 3,55 m hoch. Um den in der Mitte befindlichen Ofen standen Holzschemel, auf denen die Aufzunehmenden sassen. Für die Kranken, die so schwach eingeliefert wurden, dass sie nicht mehr imstande waren, zu sitzen, lagen Strohsäcke bereit. Die Neuankömmlinge wurden hier völlig entkleidet. Ihre Anzüge wurden in mit Kresolseifenlösung getränkte Säcke geschlagen, um dann in einem fahrbaren Dampfsterilisator sterilisiert zu werden. Die Kreuze, Amulette u. dergl. mit ihren Massenansammlungen von Läuseeiern auf den Bändern wurden auf 24 Stunden in die Kresolseifenlösung gelegt, die die Läuse und die Nissen sicher abtötet. Sie wurden mit Papierzetteln versehen, die den Namen der Eigentümer mit Bleistift geschrieben enthielten. Am folgenden Tage wurden sie ihnen wieder zugestellt. Die Wäsche kam in grosse Holzbottiche mit 5% Kresolseifenlösung, in denen sie 2—3 Tage verblieb. Der Inhalt der Bottiche wurde mehrmahls täglich mit Holzstangen (Besenstielen) gründlich umgerührt. Ständige Kontrollen ergaben, dass alle Läuse und ihre Eier dann abgetötet sind. Die Wäsche wurde danach in klarem Wasser gespült, dann in grossen Kesseln ordentlich durchgekocht und zuletzt in Waschmaschinen gewaschen. Der Waschbetrieb muss dauerud ärztlich überwacht werden. Unter den Waschfrauen ist kein Fall einer Ansteckung beobachtet worden.

Die entkleideten Kranken wurden mit Scheermaschinen so geschoren, dass alle Kopf-, Scham-, Achsel- und Afterhaare möglichst entfernt wurden. Hier sei erwähnt, dass die Achsel- und Afterhaare Lieblingsstellen sind, an denen die Kleiderlaus ihre Eier ablegt. Unter dem Schemel, auf dem die zu Scherenden sassen, und in seiner Umgebung lagen Säcke, die mit Kresolseifenlösung getränkt waren und stets vor der Benutzung frisch damit angefeuchtet wurden, um ein Abkriechen der Läuse von den abgeschnittenen Haaren und etwaiges Herumkriechen auf dem Fussboden unmöglich zu machen. Die abgeschnittenen Haare wurden sofort in dem eisernen Ofen verbrannt, die Säcke in Kresolseifenlösung gelegt. Nach dem Scheren folgte ein warmes Bad in den dem Aufnahmeraum gegenüberliegenden Badezimmern. Dem Wasser war Kresolseife zugesetzt. Die Kranken wurden unter ständiger Beaufsichtigung durch deutsches Sanitätspersonal von immunen Russen einer gründlichen Reinigung mit Schmier-



seife und Bürsten unterworfen. Danach liessen wir den ganzen Körper — die Nissen der Kleiderlaus sitzen an allen Haaren des Körpers — vor allem die stärker behaarten Stellen (Kopf, Scham, Achsel) mit Sabadillessig einreiben. Auch graue Salbe ist gut zu verwenden, nur muss wegen der Gefahr einer Quecksilberstomatitis bei häufigerem Gebrauch auf eine gute Mundpflege gehalten werden, die aber bei hochfiebernden Kranken und bei Menschen von geringer Intelligenz wie die grosse Mehrzahl der russischen Gefangenen nicht leicht durchführbar ist.

Andere Mittel gaben weniger sichere Erfolge. Sie sind in unzähliger Menge auf den Markt geworfen worden unter den schönsten und verheissungsvollsten Namen. Haase hat eine schöne Sammlung davon veröffentlicht. Die meisten sind geradezu wertlos. Veratrinwirkungen beim Gebrauch des Sabadillessigs wurden nie beobachtet.

Das Reinigungsbad und die Einreibung wurde spätestens alle 2 Tage wiederholt. So konnte die sichere Entlausung mit einer günstigen therapeutischen Massnahme vereinigt werden. Besonders stark verlauste Leute wurden durch ein Zeichen mit Tintenstift auf der Stirn gekennzeichnet, um mit doppelter Genauigkeit auf ihre Entlausung beobachtet zu werden. K hiess Kopfläuse, L Kleiderläuse, F Filzläuse. Nach dem Bade und der Einreibung erhielten die Kranken reine Hemden und betraten nun erst die Krankensäle. Dort waren die Betten vorbereitet, die Strohsäcke, die Spuren von Naphthalin enthielten, mit reiner Wäsche versehen.

In den Lazaretten trug das Pflegepersonal Leinenmäntel, die Ärzte Mäntel teils aus weissem Leinen, teils aus Billrothbattist. Das Umwickeln der Handgelenke mit Binden zum Schutze gegen einkriechende Läuse dürfte wenig Wert haben. Wir haben es nie angewandt; denn meiner Meinung nach findet die Laus auch ihren Weg durch die Binde, wenn sie erst auf der Binde sitzt. Ich selbst habe immer hohe Stiefel getragen und halte sie für recht zweckmässig. Sie bieten einen guten Schutz gegen von unten her einkriechende Läuse. Wenn es nötig ist, stark verlauste oder auch nur verdächtige Lagerbaracken und dergl. zu betreten, wird das Anlegen von besonderen Schutzanzügen zu empfehlen sein, wie sie Neufeld, Gruber u. a. angaben, bei denen glatter Stoff, z. B. geschliffenes Öltuch, ein Kriechen der Läuse verhindern soll. Die eingehenden schönen Untersuchungen von Haase u. a. haben uns jetzt gelehrt, dass fast alle der sogenannten Läuseschutzmittel völlig wirkungslos sind, wie das im Frühjahr auch von uns so viel verwendete Fenchel- und Anisöl. Monatelang lebten wir in einer Dunstwolke von „Brustbonbons“, die jeden Fremden sofort zurückschreckte. Auch zeigte



Haase, dass Seide von den Läusen meist gemieden wird, dass sie aber im Notfall auch auf Seide ihre Eier legen. Immerhin ist seidene Wäsche ein gewisser Schutz wie das Einstreuen von Trikresolpuder in die Kleidung.

Nach einer dreivierteljährigen Erfahrung in Fleckfieberlazaretten komme ich zu dem Schluss: Das Fleckfieber wird nur durch Ungeziefer übertragen. Eine rücksichtslos durchgeführte Entlausung und Reinigung der Patienten ist der wirksamste Schutz für die Ärzte und das Pflegepersonal. Dasselbe gilt natürlich von der Ansteckungsgefahr der Fleckfieberleichen. Es ist bekannt und leicht einzusehen, dass die Läuse, die strömendes Blut zu ihrer Nahrung suchen, einen verlausten Toten in Scharen verlassen und so die Umgebung gefährden. Nach meinen Erfahrungen an etwa 30 mit nicht immunen, ungeschulten Hilfskräften vorgenommenen Obduktionen von Toten, die bei ihrer Aufnahme in das Lazarett gründlich entlaust waren, glaube ich nicht, dass die mit den üblichen Vorsichtsmassregeln ausgeführte Obduktion irgend eine grössere Gefahr in sich birgt, als eine andere Obduktion. Gefährlich wird sie nur, wenn sie in Fällen ausgeführt werden muss, wo ein verlauster Toter irgendwo mit verdächtigen Anzeichen aufgefunden wird.

Die oben erwähnte Beobachtung, dass Ärzte oder andere in ein geordnetes Krankenhaus aufgenommene Kranke, die von ihren Angehörigen gepflegt werden, diese nie anstecken, sowie die erfreuliche Tatsache, dass wir bei genau durchgeführter Entlausung der Kranken in Monaten keine Hausinfektion hatten, noch die Krankheit irgendwie verschleppten, schliesst meines Erachtens die Möglichkeit einer anderen Übertragung als durch Ungeziefer, etwa Tröpfchenübertragung oder Luftübertragung durch Schuppen mit grosser Wahrscheinlichkeit aus.

II. Krankheitsbild.

Die Inkubationszeit wird meist auf 4—14 Tage bemessen. Nach den Erfahrungen, die wir jetzt gewonnen haben, scheint sie in der Regel etwa 8—10 Tage zu betragen. Zur Vorsicht mit einer etwa zu frühen Aufhebung von Sperren usw. mahnt folgender Fall, den ich in einem Lager zu beobachten Gelegenheit hatte. Ausgehend von der bisherigen Annahme, dass die Inkubationszeit bis zu 14 Tagen dauert, glaubten wir, dass die Seuche erloschen sei, nachdem wir 3 Wochen nach dem letzten Zugang keine Neuerkrankten erhielten. Plötzlich, genau 28 Tage nach der letzten Aufnahme im Lazarett, stellten wir zwei frische Erkrankungen fest. Die Leute hatten Läuse.

Wann aber der ansteckende Stich erfolgt war, blieb natürlich dunkel. Die übertragende Laus mag vielleicht auf einem Leichtkranken gesessen haben, der sich nicht krank gemeldet hatte, oder auf einem Rekonvaleszenten. Manche Forscher halten die Laus für einen echten Zwischenwirt des Fleckfiebererregers, der in ihr eine etwa 5 Tage dauernde Entwicklung durchmacht. Sicher bewiesen ist davon noch nichts. Wenn auch für den erwähnten Vorfall allerlei Erklärungen möglich sind, so glaube ich, sollte man doch — lieber zu hoch — die Inkubationsdauer auf bis zu etwa 30 Tagen annehmen.

In vielen Lehrbüchern findet man angegeben, dass das Fleckfieber mit einem jähen Fieberanstieg oft unter Schüttelfrost beginnt. Dies wird von mehreren Forschern zu besonderer Beachtung bei der Differentialdiagnose Fleckfieber oder Unterleibstyphus empfohlen.

Es gibt solche Fälle, in denen scheinbar wie ein Blitz aus heiterem Himmel ein schroffer Temperaturanstieg den Anfang der

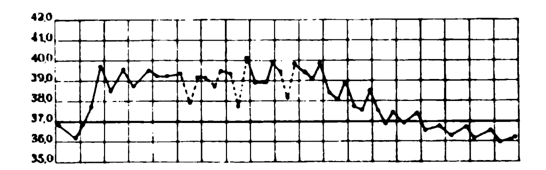


Fig. 2. R.

Die punktierten Linien bedeuten Temperaturabfall unmittelbar nach einem kühlen Bade.

Erkrankung bedeutet. Der Patient, dessen Fleckfieberkurve Fig. 2 abgebildet ist, lag mit mehreren Verletzungen auf der chirurgischen Quarantänestation, als der Fieberfreie plötzlich einen jähen Temperaturanstieg bekam mit Schüttelfrost. In einem Tage stieg das Fieber von der normalen Temperatur auf 39,8. Von da ab behielt er eine Febris continua von 9 Tagen ohne nennenswerte Remissionen.

Aber in sehr vielen Fällen, man kann wohl sagen bei der Mehrzahl der Erkrankungen tritt unter geringem Temperaturanstieg zunächst eine Angina, Bronchitis oder Conjunctivis auf, die selten ein ernsteres Aussehen hat. Daneben zeigen sich grosse Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Schwindel, Kopf- und Gliederschmerzen, Frösteln. Man glaubt einer Grippe gegenüberzustehen. Ein Exanthem ist hier noch nicht vorhanden. Das Bild kann einer Grippe täuschend ähnlich sein und bleiben. Diese Fälle sind sehr gefährlich, weil sie leicht

übersehen und so zu Ausgangspunkten für eine Epidemie werden können.

In der Wiener klinischen Wochenschrift 1915, Nr. 10 berichtet Paltauf, dass er bei mehreren Obduktionen von Fleckfieberleichen eitrige Bronchitiden fand, aus denen er Influenzabazillen züchtete. Er hält dies für die Ursache der „irrigen“ Annahme, dass das Fleckfieber influenzaähnliche Anfangserscheinungen biete und durch die Atemwege übertragen werde. Diese Ansicht scheint mir viel Berechtigung zu haben und deckt sich auch mit meinen Beobachtungen. Gegen die Annahme einer Übertragung auf dem Luftwege habe ich mich bereits im vorigen Abschnitt ausgesprochen. In manchen Epidemien findet man auffällig viel Mischinfektionen von Fleckfieber und anderen Erkrankungen. Es ist eigenartig gewesen, zu beobachten, wie verschieden der Verlauf des Fleckfiebers in den verschiedenen Gefangenenlagern war. Es wird weiter unten eingehender davon zu sprechen sein. Im Lazarett S. fand ich bei einem grossen Teil der Kranken Bronchitiden. In anderen Lagern war dies viel weniger ausgesprochen. Hierbei mag, das finde ich bisher in der Literatur kaum berücksichtigt, die Jahreszeit der Erkrankung nicht ganz unwesentlich sein. Die Fälle mit den zahlreichen Luftröhren- und Halsentzündungen sah ich in den Monaten Januar—Mai; die anderen von Mai bis August. Doch muss hervorgehoben werden, dass die Epidemie in S., die ich also von Januar bis Mai beobachtete, auch überaus reich an anderen insbesondere Streptokokken-Mischinfektionen war.

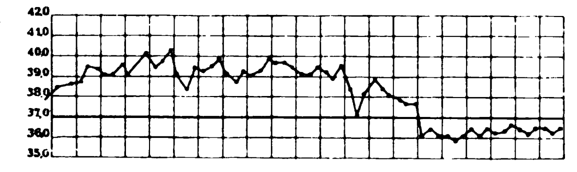


Fig. 3. K.

Die beiden deutschen Kollegen, die ich behandelte, hatten starke Luftröhrenentzündungen; der eine davon bereits 14 Tage vor seiner Aufnahme ins Lazarett, hier lag ziemlich wahrscheinlich eine Mischinfektion vor (Fig. 3).

Ich entnehme dem Krankenblatt folgende Bemerkungen:

3. Januar. Am 30. Dezember fühlt Pat. allgemeines Unbehagen. 14 Tage zuvor erkrankte er an Luftröhrenkatarrh, der noch nicht völlig geheilt war. Pat. tat bis zu diesem Tage Dienst im Lager in der Fleckfieberstation. Von Ungeziefer hat er nichts auf sich bemerkt, erinnert sich aber, auf seinem Übermantel Läuse aufgefangen zu heben. Bis 1. Januar



nahm Pat. dreimal täglich 10 Tropfen Digalen. Bei der Einlieferung: Pat. klagt über starke Kopfschmerzen. Geringe perkutorisch nachweisbare Milzschwellung. Kein Ausschlag.

Puls: dünn 115. Temperatur 40,1.

Behandlung: dreimal täglich Bad abkühlend bis 26° C.

4. Januar. Exanthem.

Behandlung: Camphor. trit.
Acid. benzoic. āā 0,1
Sachar. alb. 0,5
2stündl. 1 Pulver.
Abends: Pyramidon 0,2.

6. Januar. Unregelmässiger flattriger Puls. Pat. ist völlig benommen.

15. Januar. Fieberfrei; sehr schwach.

29. Januar. Geheilt entlassen mit Schonung.

Pat. klagte noch längere Zeit nach seiner Entlassung über Schwerhörigkeit auf einem Ohr. Von fachmännischer Seite wurde der Verdacht auf eine septische Blutung ins innere Ohr angenommen. 3 Wochen nach völliger Entfieberung begann bei K. eine lebhafte Schuppung. Er ist völlig wiederhergestellt und konnte nach einem längeren Erholungsurlaub seinen Dienst wieder aufnehmen.

Der russische Arzt D. (Fig. 4) erkrankte im Lager S. am 5. März unter jähem Fieberanstieg an einer heftigen Halsentzündung. D. hatte

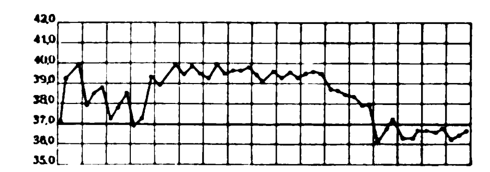


Fig. 4. D.

sich im Lager Rekonvaleszentenserum eingespritzt, um sich zu immunisieren gegen Fleckfieber. Diesen Zweck hat er nicht erreicht, doch ist kaum anzunehmen, dass er sich damit künstlich infiziert hat. Als er erkrankte, trat sofort der Verdacht auf, dass es sich um Fleckfieber handele, denn das Fieber stieg gleich auf 39,9. Bis zum 8. März vormittag sank nun aber die Temperatur lytisch, so dass man glaubte, der Grippenanfall, der den Verdacht erregt hatte, wäre überstanden. Patient hatte noch heftige Kopfschmerzen und fühlte sich matt. Am Abend desselben Tages stieg die Temperatur wieder auf 39,2. D. wurde in das Lazarett eingeliefert. Am nächsten Tage konnte ein Exanthem festgestellt werden.

Bei L. (Fig. 5) begann zunächst die Erkrankung auch influenzaartig. Aspirin verschaffte ihm an den beiden ersten Tagen Er-

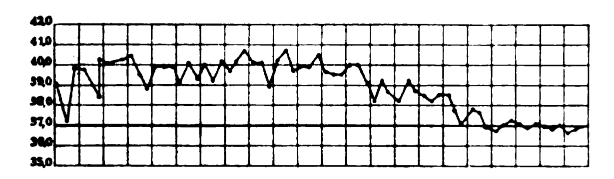


Fig. 5. L.

leichterung durch starke Remissionen der Temperatur. Am 3. Krankheitstage war das Exanthem sichtbar.

Die leichten Anfangserscheinungen nehmen schnell einen wesentlich ernsteren Charakter an. Das Krankheitsgefühl und die Schwäche werden etwa am 3.—4. Tage so stark, dass der Kranke nicht mehr das Bett verlassen kann. Die Milz ist in etwa $^1/_3$ der Fälle als vergrössert nachzuweisen, meist aber nur perkutorisch. Da sie verhältnismässig weich ist, so ist sie nicht leicht palpabel. Die Haut ist trocken und heiss. Die Bronchitis gewinnt weiteren Umfang, nicht selten kam es zu einer Bronchiolitis wie bei P. (Fig. 6). Öfter

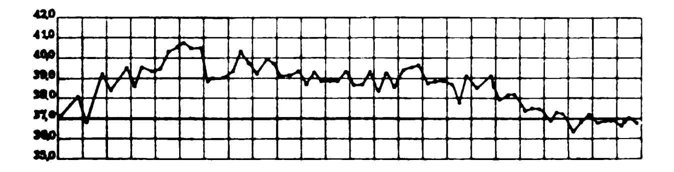


Fig. 6. P.

sah ich, wie sich unter steigendem Fieber eine Bronchopneumonie, Tracheitis und Laryngitis entwickelte. Am 3.—5. Krankheitstage erreicht das Fieber meist seinen Höhepunkt bei etwa 40°. In der Mehrzahl der Fälle ist dies gleichzeitig mit dem Ausbruch des Exanthems, das sich rasch verbreitet. Ist dieses voll ausgebreitet, so erfolgte in etwa $^1/_5$ der von mir beobachteten Fälle eine Remission um 1°. Diese Zacke in der Kurve (Fig. 6) ist recht charakteristisch. Ich fand sie bisher nirgends erwähnt. Dieser kleine Abfall kann am 4.—7. Krankheitstage erfolgen, je nach dem Beginn des Exanthems und der Schnelligkeit seiner Verbreitung.

Hier sei zunächst die Beschreibung des Exanthems eingefügt, das die Diagnose Fleckfieber entscheidet, wenn es einwandfrei festgestellt werden kann. Ohne die Hilfsmittel des Laboratoriums ist

das oft gar nicht einfach, manchmal aber geradezu unmöglich. Wer wie ich Gelegenheit hatte, Tausende von Ungeziefer zerbissene Russenleiber zu sehen, weiss, dass es nicht selten ausgeschlossen ist, mit einiger Sicherheit zu sagen, ob bei dem Kranken ein Exanthem festzustellen ist.

Die Untersuchungen von Eugen Fränkel haben uns den histologischen Bau der Fleckfieberroseola gelehrt und damit die Möglichkeit gegeben, in zweifelhaften Fällen eine Diagnose zu stellen. Zur Technik dieser Untersuchungen sei hier nur erwähnt, dass man ohne örtliche Betäubung ein verdächtiges Hautstückchen ausschneidet.

„Sämtliche auf die Fixierung der Gewebsstücke gerichteten Prozeduren werden bei 56° im Brutofen vorgenommen. Dadurch sind die Härtungszeiten so verkürzt, dass es möglich ist, innerhalb weniger Stunden gefärbte Schnitte zur Durchsicht zu bekommen und ein Urteil über die an den Hautstücken vorliegenden Gewebsveränderungen vorzunehmen.

Diese Schnellhärtung für panoptische Färbung gestaltet sich dann so: die an sich kleinen Hautstücke bleiben eine halbe Stunde in einer aus fünf Teilen Müllerscher Lösung und ein Teil 35%igen Formalin bestehenden Mischung 1/2 Stunde, kommen dann auf ebenso lange Zeit in Müllersche Lösung, werden darauf 15 Minuten in fliessendem Wasser gespült und darnach auf eine Viertelstunde in 80%igen, eine Stunde in absoluten Alkohol gebracht. Es folgt dann in üblicher Weise die Einbettung in Paraffin und die Färbung der Serienschnitte nach der Pappenheimschen panoptischen Methode.

Nach beendeter Härtung rate ich, das die Roseole tragende Hautstück zu halbieren, so dass man annähernd das Roseolenzentrum auf der Schnittfläche hat. Es kommt vor allem auf eine sorgfältige Durchmusterung der ersten 10 bis 15 Schnitte jeder Roseolenhälfte an. Hier hat man die grösste Chance, die charakteristischen Befunde zu erheben. Nach der Peripherie der Roseole hin trifft man nicht selten ganz normale Verhältnisse. Will man gleichzeitig auf etwa vorhandene Typhusbazillen fahnden, dann muss nach der seinerzeit von mir gegebenen Vorschrift eine Anreicherung dieser dadurch vorgenommen werden, dass man das betreffende Hautstück für 12 Stunden bei Bruttemperatur in Bouillon lässt und, nach kurzer Spülung in strömendem Wasser, in der oben angegebenen Weise weiter behandelt. Dadurch würde die Zeit bis zur Stellung der histologischen Diagnose zwar verlängert, aber das Resultat der Untersuchung noch innerhalb 24 Stunden zu erbringen sein. Das ist ein Zeitraum, der auch für die bakteriologische Diagnose von epidemiologisch bedeutungsvollen Krankheiten wie Cholera, Ruhr, Pest meist notwendig ist.

Die Pappenheimsche Methode färbt ja auch Bazillen im Schnitt vortrefflich, und man hat so die Möglichkeit, aufs Bequemste die Differentialdiagnose zwischen Fleckfieber- und Typhusroseola zu stellen. Hinsichtlich der für letztere massgebenden Gesichtspunkte darf ich auf meine durch Photogramme erläuterten Mitteilungen über Roseola typhosa (Zeitschrift für Hygiene, 34, S. 482) Bezug nehmen“[1]).

[1]) Münch. med. Wochenschr. Eugen Fraenkel. 1915. Nr. 24.



Handelt es sich um Unterleibstyphus, so sind reichlich Typhusbazillen im Papillarkörper oder der Retikularschicht zu finden. Bei der Fleckfieberroseola findet man Veränderungen der kleinsten Hautarterien, die das Bild einer Periarteriitis zeigen. Fränkel wies zuerst auf eigenartige Proliferationen in diesen Gefässen hin, die so massig werden, dass es dadurch zu knotenartiger Verdickung und zum Verschluss der kleinen Gefässe kommt. Diese Knötchen sind nur mikroskopisch zu erkennen.

Der Praktiker wird aber leider nur selten in der Lage sein, diese Untersuchungen selbst auszuführen. Die nächste erreichbare Untersuchungsstelle kann erst nach einigen Tagen den Bescheid abgeben. Er ist also darauf angewiesen, am Krankenbett die Differentialdiagnose zu stellen.

Sind die Roseolen reichlich auf dem Rumpf, nicht nur vereinzelt auf dem Bauch, sondern auch an Brust und Rücken festzustellen, findet man sie auch in grosser Zahl auf den Gliedmassen, so kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, es mit einer Fleckfiebererkrankung zu tun zu haben. Dieser Befund ist im allgemeinen ein gut verwendbares diagnostisches Zeichen, leider aber nicht untrüglich; denn es gibt, wenn auch selten, Fälle von Unterleibstyphus mit reichlicher Roseola auch auf der Brust. Andererseits habe ich eine ganze Reihe von Fleckfieberfällen gesehen, die kaum hier und da eine Roseola aufwiesen. Die charakteristische Zunge veranlasste zur Stellung der Diagnose. Der Krankheitsverlauf und die nicht zu verkennende Fieberkurve bestätigten sie. Man wird also stets berücksichtigen müssen, dass es nicht allzuselten Febris exanthematica sine exanthemate gibt. Treten diese Fälle vereinzelt auf, so werden sie leicht nicht erkannt und können Ausgangspunkte für Epidemien werden. Man achte stets auf die Zunge. Die typische Fleckfieberzunge — und sie ist fast stets typisch — ist kaum zu verkennen. Sie ist dick, vergrössert, mit Eindrücken der Zähne an den Rändern. Sie ist weisslich, meist stark belegt; ihre Mitte wird besonders während des späteren Krankheitsverlaufes trocken und gelblichbraun. Der Rand der Zunge ist zyanotisch, bordeauxrot. Diese charakteristische Randfärbung hat sich in Hunderten von Fällen als ein ausserordentlich wichtiges diagnostisches Merkmal erwiesen. Ich habe bereits in meiner Mitteilung über Rückfallfieber berichtet, dass es mir oft möglich gewesen ist, aus der Zunge die Diagnose zu stellen, ehe das Exanthem deutlich war, oder aber, dass es sich bestimmt um keinen Fall von Fleckfieber, sondern um Rückfallfieber handelte.

Die Roseola ist anfangs zart, hellrötlich, von unscharfer Um-



randung und meist kleiner als die Roseola des Unterleibstyphus. Sie ist gewöhnlich flach und nur hin und wieder papulös. Der rötliche Ton geht allmählich in einen lividen, bläulichen Ton über. Die Roseolen werden bis etwa linsengross. Die einzelnen Fleckchen umgibt allmählich ein matter bläulicher Hof; diese grösseren Flecke sind zuerst von Murchison in seinem klassischen Buch über die typhoiden Krankheiten beschrieben worden.

Wie stellt man nun am besten ein Fleckfieberexanthem und die Murchisonschen Flecke fest? Man stellt sich nach unserer Erfahrung am besten so neben das Lager des Kranken, dass man in schräger Aufsicht die seitliche Brustwand betrachtet. Die Hautvenen schimmern meist etwas stärker als gewöhnlich durch die blasse, bläuliche, leicht scheckige Haut, auf der einzelne stecknadelkopf- bis linsengrosse Roseolen hervortreten. Sie bestärken den Verdacht auf Fleckfieber. Der Nachweis der sie umgebenden bläulichen Murchisonschen Flecke ist der Beweis für die Richtigkeit der Diagnose.

Oft wird es nötig sein, rote Fleckchen darauf zu untersuchen, ob es sich dabei um eine Roseola oder um Insektenstiche handelt. Es empfiehlt sich, diese Flecke stets mit einer Lupe zu untersuchen; bei genauerem Zusehen findet man dann die Stichstelle in der Mitte erkennbar an einem durch Blutaustritt hervorgerufenen dunkelen Punkt. Brauer beschreibt eingehend den Flohstich und betont, wie schwer es oft ist — wir haben es in den Gefangenenlagern tausendfach erlebt bei den von Ungeziefer strotzenden Russen — mit Sicherheit einen Insektenstich von einer Roseola zu unterscheiden. Er schreibt: „Der frische Flohstich gleicht der Roseola, der alte einer kleinen Petechie; jener unterscheidet sich von der Roseola durch das dichte, nicht wegdrückbare Zentrum, dieser von der Petechie durch seinen geringen Umfang, seine scharfe Umgrenzung und seine meist schmutzige Färbung.

Der Läusestich ist anfangs weiss. Der eingespritzte Speichel erzeugt Quaddeln; der alte Stich ist unscharf umgrenzt, leicht infiltriert mit deutlich erkennbarem Blutaustritt in der Mitte. Bei massenhaftem Auftreten der Kleiderläuse findet man den Körper bedeckt mit Papeln und Pusteln, entstanden aus alten Läusestichen. Nicht selten werden sie eitrig durch Infektion mit Staphylokokken. Wenn nun eine Haut so dicht mit Pusteln und Papeln bedeckt ist, zu denen sich reichliche Kratzspuren gesellen, dann ist es oft nur nach sehr langem Suchen möglich, sichere Fleckfieberroseolen zu finden. Man untersuche aber stets auf Läusestiche oder Flohstiche, um die Ursache der Übertragung festzustellen, auch den Patienten, der ständig

erklärt: „Mich hat nie eine Laus gebissen.“ Es gibt Stellen des Körpers, wie Haase beschreibt, an denen ein Läusebiss wenig oder gar nicht wahrgenommen wird.

In recht vielen neueren Mitteilungen über Fleckfieber fand ich zu meinem Erstaunen immer wieder als besonders wichtiges diagnostisches Merkmal angegeben: Exanthem auch auf den Handtellern und auf den Fusssohlen. Ich habe viele hundert Fleckfieberfälle daraufhin untersucht; nur bei etwa 0,5 % fand ich sichere Roseolen auf den Handtellern, bei etwa 0,2 % auf den Fusssohlen.

Gewiss, wenn man sie findet, sprechen sie für Fleckfieber, aber man darf keineswegs derartig verallgemeinern, wie es neuerdings häufig geschehen ist. Ich möchte auch ferner darauf hinweisen, dass Brauer, der die Roseolen auf den Handtellern und Fusssohlen wohl zuerst beschrieb, ausdrücklich betont, dass man bei Unterleibstyphus Roseolen findet „nicht nur in der bekannten Gürtelzone, sondern auch nahezu gleichmässig an den Extremitäten, selbst an Hand- und Fussrücken und einzelstehend im Gesicht. An den Handflächen und Fusssohlen sah ich diese Typhusroseola nicht, doch kann dies recht wohl ein Zufall sein.“

Ich fand neben der Roseola und den Murchisonschen Flecken besonders in die Augen fallend die venöse Stauung, die am deutlichsten an den Hautvenen der seitlichen Brustwand sich bemerkbar macht.

Wenn man das Glück hat, Kranke mit gepflegter, reiner Haut zu behandeln, wird es nicht schwer sein, das Exanthem festzustellen, dann wird man wohl auch öfter Roseolen auf den Handtellern und Fusssohlen finden. Bei ihnen beobachtet man auch beim Abklingen des Fiebers die kleienförmige Abschuppung der Haut. In einem Falle beobachtete ich die merkwürdige Erscheinung, dass eine ausgesprochene Abschuppung erst 3 Wochen nach der völligen Entfieberung auftrat. Bevor die eigentliche Schuppung beginnt, kann man häufig das von Brauer beschriebene „Radiergummiphänomen“ beobachten. Wenn man die Haut, die einen leicht grauen Schimmer hat, mit dem Finger mässig reibt, kann man die oberste Epidermisschicht leicht abreiben. Die darunter liegende Haut ist leicht gerötet und sieht aus, als hätte man sie mit einem Radiergummi bearbeitet.

In 2—3 Tagen breitet sich das Exanthem über den ganzen Körper, auch die Gliedmassen aus. Nachschübe, wie man sie beim Unterleibstyphus häufig antrifft, wurden nie beobachtet. Öfters trat, wie schon oben erwähnt, ein Temperaturabfall bis zu 1° ein, wenn das Exanthem seinen vollen Umfang erreicht hatte.



Die leicht zyanotische Färbung behält das Exanthem während der ganzen Kontinua, um dann allmählich schmutzig abzublassen.

In einer Reihe von Fällen wandeln sich aber die Roseolen zu Petechien um, das Exanthem wird hämorrhagisch. Unter der Haut treten mehr oder minder starke Blutungen auf; auch subkonjunktivale Blutungen wurden mehrmals beobachtet. Stellen, die einem stärkeren Druck ausgesetzt sind, werden vorzugsweise von solchen subkutanen Blutungen befallen. So sah ich z. B. einen Fall mit einer handtellergrossen Hämorrhagie und daraus entwickelter Gangrän über dem Kreuzbein. Diese Fälle sind sehr ernst anzusehen. Ihre Prognose ist meist recht ungünstig. Der erwähnte Fall starb nach wenigen Tagen.

Man kann nicht mit völliger Sicherheit ein bestimmtes Verhältnis angeben, dass etwa einerseits die Ausbreitung und mehr oder minder hämorrhagische Form des Exanthems, andererseits die Schwere des Falles proportional wären. Es hat sich freilich auch bei den Fällen, die ich beobachten konnte, ergeben, dass ein stark hämorrhagisches Exanthem als ein Signum mali ominis zu betrachten ist. Aber ich habe auch eine ganze Reihe von Fällen gesehen, die trotz stark hämorrhagischen Exanthems geheilt wurden. Doch dies besagt meines Erachtens wohl nur, dass bei den kräftigen Leuten trotz der Schwere der Erkrankung das Herz den hohen Anforderungen genügte; sind doch die Mehrzahl der Todesfälle als „Herztod“ zu bezeichnen.

Dietsch u. a. empfahlen die künstliche Stauung als diagnostisches und vor allem differentialdiagnostisch wertvolles Hilfsmittel. Die verschiedenen Vorschriften schwanken in der Dauer der Stauung von einer halben Minute bis zu einer halben Stunde. Man will dadurch die Roseolen deutlicher machen. Dietsch will auch alte bzw. abgelaufene Fleckfieberfälle dadurch erkennen. Die Versuche, die wir angestellt haben, ergaben die völlige Wertlosigkeit der Stauung für die Diagnose. Diese Beobachtung ist mir auch von anderen Fachgenossen bestätigt worden, die unabhängig von mir in anderen Lagern diese Versuche anstellten. In ganz harmlosen Pusteln treten zentrale Blutungen auf, oder auch subkutane Blutungen, wenn man bis zu einer halben Stunde staut.

Mit dem Ausbruch des Exanthems am 3.—5. Krankheitstage pflegt der Höhepunkt des Fiebers erreicht zu sein bei 39—40°. Die Temperatur steigt manchmal freilich auch auf 41°, ja 42°. Es braucht sich dabei gar nicht einmal um besonders schwere Fälle zu handeln; denn diese hohen Temperaturen pflegen nur ganz kurze Zeit aufzutreten. Etwa 8—12 Tage bleibt das Fieber auf ungefähr gleicher Höhe. Die Schwankungen betragen selten mehr als 1°, meist weniger.



Ich habe eine Anzahl von Fällen aus bestimmten Gründen Tag und Nacht dreistündlich messen lassen und dabei meist nur Schwankungen von 0,2—0,5 gefunden. Doch ist dies von Fall zu Fall verschieden. Vereinzelte Fälle weisen auch mal stärkere Schwankungen auf. Laue Bäder von 10—15 Minuten Dauer, die von 30° beginnend bis 26° abkühlen, setzen vorübergehend die Temperatur um 1—2° herab. (Vergl. Fig. 2 R. Die punktierten Linien bedeuten Messungen nach dem Bade.) Die lauen Bäder wurden von den Kranken als sehr wohltätig empfunden.

Während der ersten 5—6 Tage ist der Puls meist voll und weich. Die Pulszahlen steigen rasch auf 100—120. Allmählich wird der Puls immer dünner. Auf der Höhe der Krankheit findet man ihn nicht selten flattrig und aussetzend. Auch dichrotischen Puls fanden wir öfters. Kurz vor dem Tode pflegt der Puls unfühlbar zu sein.

Die Atmung ist wenig charakteristisch. Die Stimme wird naturgemäss dünner; einige Fälle zeigten völlige Aphonie. Die anfängliche Bronchitis macht im späteren Verlauf manchmal stärkere Beschwerden; quälender Hustenreiz und Atemnot sind dann nicht selten. Auch die hier sich entwickelnden Bronchopneumonien und hypostatischen Lungenentzündungen verschlimmern nicht selten das Krankheitsbild.

Die Zunge ist belegt und wird trocken; eine gelblich-bräunliche Krustenbildung findet man sehr häufig. Der Rand ist zyanotisch, bordeauxrot. Diese Randfärbung der Zunge gehört, wie ich schon oben ausführte, zu den besten Merkmalen des Fleckfiebers. Eine feuchte Zunge hält Murchison mit Recht für ein prognostisch günstiges Zeichen. Beim Ausstrecken zittert die Zunge des Fleckfieberkranken. Sie ist vergrössert und weist Eindrücke von den Zähnen auf. Bei einigen vereinzelten Fällen zeigte sich kurz nach der Entfieberung ein eigenartiges, nervöses Erbrechen, das aber mit einigen innerlich verabreichten Tropfen einer Sol. adrenalin 1 : 1000 leicht zu bekämpfen war. Die davon befallenen Kranken zeigten auch andere nervöse Zeichen wie Dermographie u. a.

Der Stuhl ist während des Fiebers meist angehalten, so dass Einläufe nötig werden. Durchfälle beobachtet man nur während des kritischen Fieberanfalls. Es wird weiter unten eingehender davon gesprochen werden. Sie stellen eine Form der Wasserausscheidung dar, die anscheinend die kritischen Schweisse ersetzt.

Die Harnabsonderung ist spärlich; der Harn ist meist hochgestellt. Eine mässige febrile Albuminurie wurde im Beginn des Fiebers öfter, Zylinderurie nur selten beobachtet. Hämaturie sah ich nur nach grossen Urotropindosen auftreten. Die Diazoreaktion und Urochro-

mogenreaktion nach Weiss ist positiv. Margarete Levy hat diese Befunde aus unserem Material kürzlich eingehender beschrieben. Einige Kranke starben unter der Erscheinung des urämischen Komas. Murchison hat ausführlich die Urämien bei Fleckfieber beschrieben.

Der Geruch des Fleckfieberkranken ist ausgesprochen ammoniakalisch.

Die Haut ist trocken, im Anfang schmutzigblass oder hochrot. Die Roseolen sind noch fortdrückbar. Allmählich geht die Farbe in ein eigenartiges Rotbraun über. Mit dem Fortschreiten der von Eugen Fränkel beschriebenen Vorgänge in den kleinsten Hautgefässen nehmen die Stauungen der Hautgefässe immer mehr zu. Durch die Murchisonschen Flecke bekommt die Haut ein scheckiges, marmoriertes, livides, bläuliches Aussehen. In zwei Fällen sah ich vorübergehend während der Krise über den ganzen Rumpf ausgebreitet dichtstehende Sudamina.

Herpes labialis ist so selten, dass es nicht zum Krankheitsbild des Fleckfiebers gehört.

Kurz vor der Krise wird die Haut feucht. Der kritische Temperaturabfall wird meist von starken Schweissausbrüchen begleitet. Profuse Schweisse gehen oft dem Tode vorauf.

Die Zahl der polynukleären Leukozyten steigt oft über 10000. Die oxy- oder eosinophilen Leukozyten verschwinden fast gänzlich aus dem Blutbild.

Die Wassermannsche Reaktion ist negativ.

Das Bewusstsein ist während des Fiebers stark beeinträchtigt. Die Kranken liegen im Bett mit hochrotem, gedunsenem Gesicht, das nicht selten einen zornigen oder grimmigen Ausdruck hat. Die Augenbindehäute sind gerötet. Die Kranken werfen sich hin und her; sie sind unruhig, sprechen andauernd vor sich hin, zupfen fortwährend an der Bettdecke. Schreckhafte Delirien, die besonders nachts auftreten, veranlassen die Patienten, aus dem Bett zu steigen und im Raume herumzuwanken, wenn sie nicht vor Schwäche ohnmächtig werden. Man muss bei diesen Kranken ständige Nachtwachen haben, um Unglücksfälle wie aus dem Fenster stürzen u. dgl. zu verhüten. Bei Trinkern zeigen sich alle Erscheinungen des Delirium tremens, denen nur durch Alkoholgaben und Chloralhydrat beizukommen ist.

Eigenartig ist eine häufig gegen Ende des Fiebers auftretende Schwerhörigkeit. Besonders quälend sind während der ganzen Dauer der Krankheit die rasenden Kopfschmerzen, die mir übereinstimmend als bohrend und stechend beschrieben wurden, und die völlige Schlaf-

losigkeit. In den Anfangstagen wird auch öfter über Muskel- und Nervenschmerzen in den Gliedmassen geklagt.

Am Ende der zweiten Woche beginnt in günstig verlaufenden Fällen, die Entfieberung, oft angekündigt durch einen höheren Tem-

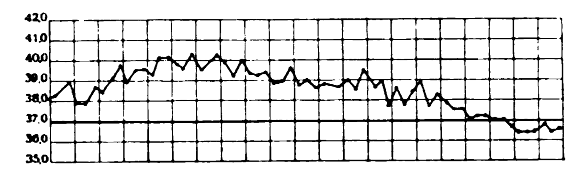


Fig. 7. B.

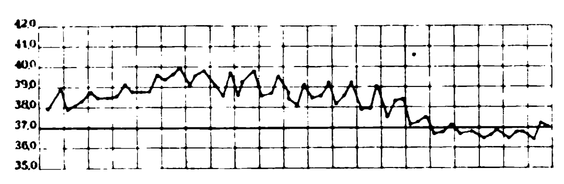


Fig. 8. M.

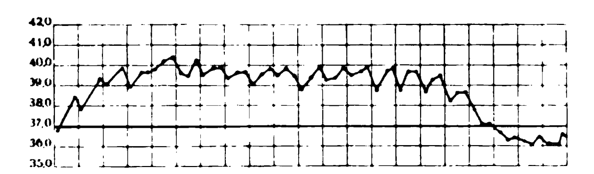


Fig. 9. As.

peraturanstieg am 10.—12. Tage. Das Bewusstsein wird klarer, der so lange entbehrte Schlaf kehrt wieder.

Über die Art der Entfieberung herrscht grosse Meinungsverschiedenheit in den mir zugänglichen Schriften. Einige Forscher sprechen von lytischer Entfieberung, andere geben an, dass in der Regel ein kritischer Fieberanfall beobachtet wird. Bei den Fällen, die ich sah, spielte sich die Entfieberung folgendermassen ab:

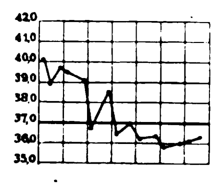


Fig. 10. S.

In etwa 40 von Hundert erfolgte am 10.—12. Tage nicht selten nach einem Fieberanstieg um etwa 1° ein schroffer Temperaturabfall,

der zeitweilig mehr als 2⁰ betrug. Sofort stieg aber das Fieber wieder zur alten Höhe (Fig. 10 S. 23). Wir hatten es hier mit einer Pseudokrise zu tun, die von heftigem Schweissausbruch begleitet war. Der Pseudokrise folgte entweder ein rein kritischer Abfall, teilweise innerhalb 24 Stunden, oder eine mehr oder minder lytische Entfieberung. Der kritische Abfall war meist mit heftigen Schweissen verbunden.

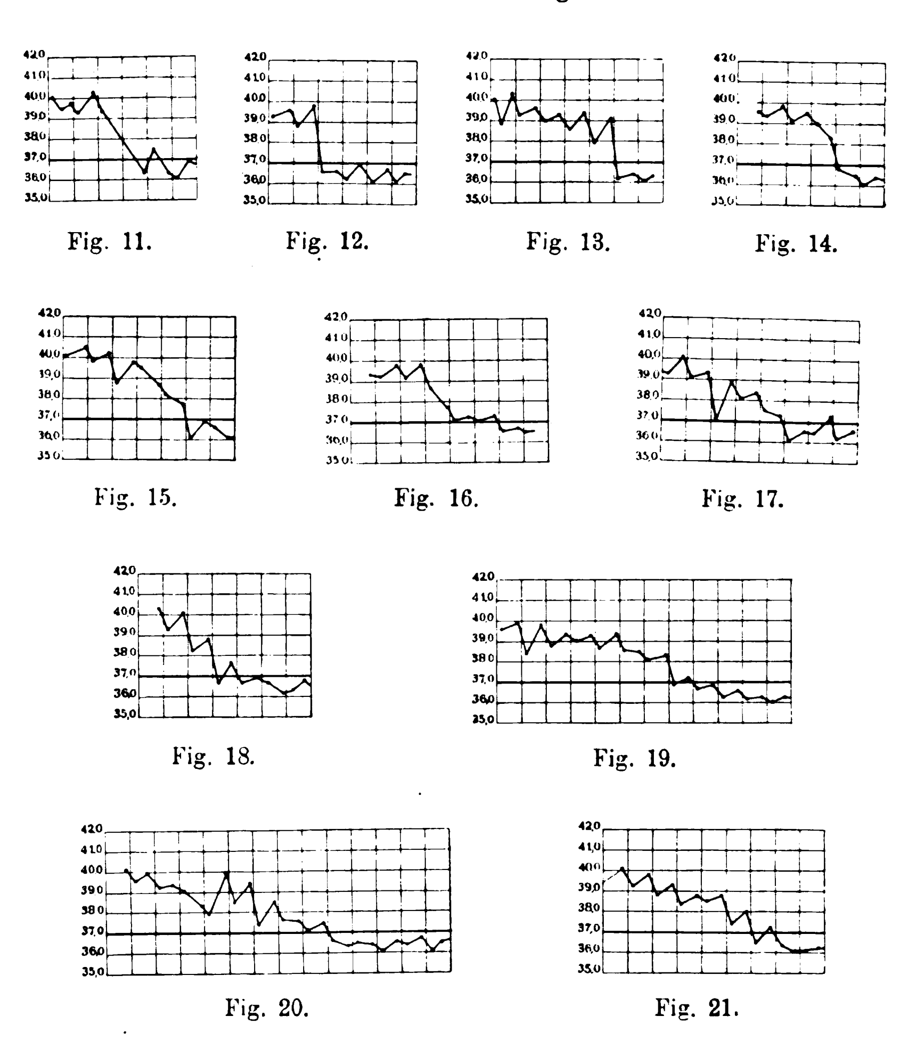


Fig. 11. Fig. 12. Fig. 13. Fig. 14.

Fig. 15. Fig. 16. Fig. 17.

Fig. 18. Fig. 19.

Fig. 20. Fig. 21.

Nicht selten traten aber statt ihrer Durchfälle auf, die rein wässerig und wenig gefärbt waren. Man geht wohl nicht fehl, wenn man sie als eine andere, den Schweissausbruch ersetzende Art der Wasserabscheidung auffasst. Gelegentlich beobachtete ich profuse Durchfälle von hämoglobinhaltigem Wasser. Nach meinen letzten Beobachtungen bin ich sehr geneigt, sie hiervon zu trennen. Ich glaube nämlich jetzt mit Sicherheit annehmen zu können, dass diese Hämoglobin-

wasserstühle mit dem Fleckfieber nichts zu tun haben, sondern zur Spätform des Rückfallfiebers gehören, das mit dem Fleckfieber nicht selten vergesellschaftet ist. Dieses bietet in seinen schwersten Formen das Bild einer Toxikämie, einer hämorrhagischen Diathese. Die Fälle mit den Hämoglobinwasserstühlen, die nicht selten fälschlich als Ruhrerkrankungen angesehen werden, verlaufen meist tödlich innerhalb 1—2 Tagen. Ich habe diese Beobachtungen bei sicherem Rückfallfieber gemacht und kürzlich beschrieben.

Im ganzen betrachtet verlief die Entfieberung bei etwa 1/3 der beobachteten Fleckfieberfälle rein kritisch (Fig. 11—14), bei etwa 1/3 rein lytisch mit mehr oder minder grossen Temperaturzacken (Fig. 18—21). Das bleibende Drittel zeigte Übergänge dazwischen (Fig. 15—17). Aus den vielen Hunderten von Fällen, die ich beobachten konnte, habe ich in den Fig. 11—21 eine kleine Auslese zusammengestellt, die einen vollständigen Übergang vom schroffen kritischen Abfall von 4° innerhalb 24 Stunden bis zu ganz langsamer lytischer Entfieberung zeigt.

Nach der Entfieberung bleibt die Temperatur etwa 5—6 Tage subnormal, um dann mit zunehmender Erholung allmählich wieder anzusteigen. Die frisch Entfieberten klagen meist über Schwindel, Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Muskel- und Nervenschmerzen, besonders in den Beinen.

Bei manchen Kranken tritt erst 14 Tage nach der Entfieberung, bei manchen noch später eine kleienförmige Abschuppung der Haut auf; meist findet man sie aber früher. Vor der eigentlichen Abschuppung sieht man besonders bei Leuten mit gut gepflegter Haut das schon oben erwähnte, von Brauer beschriebene Radiergummiphänomen. Streicht man mit dem Finger auf der Haut hin und her, so kann man leicht die oberste Epidermisschicht abstreifen. Die darunter liegende Schicht ist leicht gerötet. Die Haut sieht aus, als hätte man sie mit einem Radiergummi bearbeitet.

Rezidive, wie man sie beim Unterleibstyphus häufig sieht, treten beim Fleckfieber nicht auf. Ein stärkerer Temperaturabfall, dem ein erneuter Anstieg folgt (Fig. 22 Ak.) ist äusserst selten.

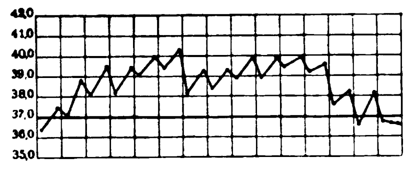


Fig. 22. Ak.

Bei den tödlich verlaufenden Fällen sind vorwiegend zwei besonders gefährliche Stellen im Fieberverlauf hervorgetreten. Einmal

sterben viele Kranke kurz nachdem das Fieber seinen Höhepunkt erreicht hat im Koma. Der Puls ist fadenförmig. Bedrohliche Herzschwäche, Kühle der Gliedmassen, hin und wieder schroffe, starke Temperaturanstiege sind Vorboten des Todes.

Die meisten Todesfälle findet man aber am Ende des Fiebers (Fig. 24 T.). Die kritische Entfieberung ist meist beendet, wenn der

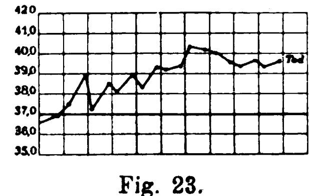


Fig. 23.

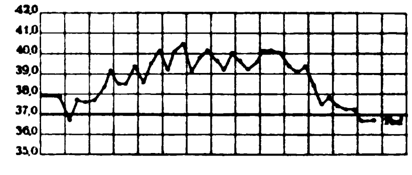


Fig. 24. T.

Tod durch Herzschwäche erfolgt. Der Puls ist dann äusserst beschleunigt und kaum fühlbar. Die Pulskurve steigt steil an, die Temperaturkurve fällt ebenso schnell. Sie bilden das bekannte Totenkreuz.

Bei der Obduktion ist nichts zu finden, was nur dem Fleckfieber zukäme, ausgenommen die Veränderungen an den Hautgefässen, die von Eugen Fränkel beschrieben wurden. Alte pleuritische Verwachsungen sind nicht selten Ursache der Herzschwäche, die zum Tode führte. Befunde von Pneumonie, Lungengangrän usw. weisen auf Mischinfektionen hin.

Die Sterblichkeit schwankte in den mir unterstellten Lazaretten von 11—1,5 %. Doch sollen nicht selten über 20 % beobachtet worden sein. Mit zunehmendem Alter soll die Sterblichkeitsziffer beträchtlich höher werden. Ausserdem soll es eine Rolle spielen, ob in der Gegend, der der Erkrankte entstammt, eine gewisse mehr oder minder grosse allgemeine Immunität besteht, wenn die Seuche dort einmal gewütet hat. Diese allgemeine Immunität wird zur Erklärung der leicht verlaufenden Fälle gern herangezogen.

Das Nichtbestehen einer solchen allgemeinen Immunität bei uns in Deutschland soll auch eine Ursache davon sein, dass ein so grosser Teil der deutschen Ärzte gestorben ist, die sich in den Gefangenenlagern mit Fleckfieber angesteckt hatten.

Ich möchte dabei auf einen Fehler hinweisen, der, wie ich glaube, nicht zu unterschätzen ist: Der ärztliche Dienst in den Gefangenenlagern wie in den übrigen Lazaretten des Heimatgebietes wird bekanntlich von nicht felddienstfähigen, meist landsturmpflichtigen oder militärfreien Zivilärzten wahrgenommen. Daraus ist zu entnehmen,

dass diese Herren körperlich irgendwie nicht voll auf der Höhe waren, da sie deswegen nicht gedient hatten.

Drei Fälle kenne ich genau, von anderen wurde mir ähnliches berichtet:

H., den ich selbst behandelte, kam mit den Worten auf die Station: „Geben Sie mir nur ordentlich Digalen!“ Er war landsturmpflichtig und hatte einen alten Herzfehler.

F. war landsturmpflichtiger Bataillonsarzt, anfangs der vierziger Jahre und hatte früher ein Lungenleiden.

M. kannte ich seit langen Jahren. Er litt an einem schweren Empyem, ging nach Ostafrika, um es auszuheilen und machte dort eine schwere Malaria durch; wenn ich mich recht erinnere auch Schwarzwasserfieber.

Man darf daher, glaube ich, keineswegs ohne weiteres behaupten, dass das Fleckfieber für uns gefährlicher wäre als für die Russen.

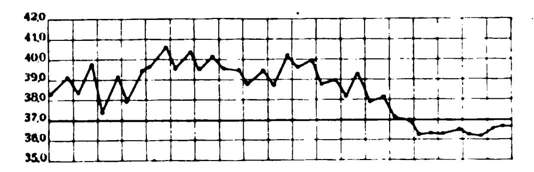


Fig. 25. Sch.

Ich habe auch eine ganze Reihe deutscher Mannschaften, auch ältere Leute darunter, wieder gesund werden sehen. Fig. 25 zeigt die Kurve eines deutschen, Fig. 26 eines russischen Militärkrankenwärters, die

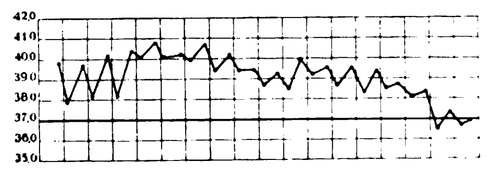


Fig. 26. Kr.

sich beide nur wenig voneinander unterscheiden. Ich hatte auch Gelegenheit, Fleckfieber bei Belgiern, Franzosen und Engländern zu sehen. Die Sterblichkeitsziffern wichen kaum voneinander ab.

Hellbräunliche Pigmentierung der Haut und die kleienförmige Abschuppung weisen noch längere Zeit auf das überstandene Fleckfieber hin.

III. Therapie.

Chinin und Salvarsan war von anderer Seite bereits als unwirksam beschrieben.

Pyramidon in kleinen Dosen gab, zumal abends verabfolgt, in den ersten Tagen den Kranken hin und wieder eine kleine subjektive Erleichterung. Auf den Krankheitsverlauf und das Fieber ist es ohne Einfluss.

Coglievina hat grosse Urotropingaben bis zu 5,0 steigend empfohlen. Ich habe bereits in einer vorläufigen Mitteilung davor gewarnt. Nach den grossen innerlich verabfolgten Dosen sah ich bei 50 Fällen, die ich so behandelte, 4 mal starke Hämaturie und 5 mal ungewöhnlich starke Durchfälle. Ein Heilerfolg wurde nicht beobachtet.

Vorläufig ist die Behandlung des Fleckfiebers im wesentlichen eine symptomatische. Laue Bäder mit kühlen Abgiessungen setzen das Fieber etwas herunter und regen die Atmung und den Blutkreislauf an. Ich fing gewöhnlich mit 32—30° warmem Wasser an und liess es auf 26° abkühlen. Bei eintretender Herzschwäche muss man natürlich von Bädern Abstand nehmen. Kühle Einpackungen erwiesen sich dann als sehr wohltätig. Besonders beobachtet werden muss die Herztätigkeit, die gegebenfalls durch Arzneimittel unterstützt werden muss.

Während des Fiebers gaben wir leichte, flüssige Kost; nach erfolgter Entfieberung kann sehr bald gemischte Kost verabreicht werden. Die meisten kaum Genesenen haben bedeutenden Hunger und vertragen auch grössere Nahrungsmengen ausgezeichnet.

Für eine spezifische Behandlung des Fleckfiebers sind erfolgverheissende Ansätze vorhanden. Die Untersuchungen sind aber noch nicht abgeschlossen, die Ergebnisse noch nicht spruchreif. Es wird später im Zusammenhange darüber berichtet werden.

IV. Komplikationen und Nachkrankheiten.

Die von mir verfolgten Epidemien hatten ein recht verschiedenes Aussehen, sowohl hinsichtlich der Schwere der Fleckfiebererkrankungen, als auch nach Zahl, Art und Schwere der Komplikationen und Nachkrankheiten. Es mag eine Rolle spielen, dass diese Epidemien zu verschiedenen Jahreszeiten verliefen. So erkläre ich mir auch, dass ich in einem Lazarett viel Luftröhren- und Lungenerkrankungen, sowie Gangränen sah, in einem anderen — im Sommer — kaum etwas davon bemerkte.

Äusserst mannigfaltig war in S. die Zahl der beobachteten Komplikationen und Nachkrankheiten. Ein grosser Teil der Kranken litt an Luftröhrenentzündungen, die meist unter der Bäderbehandlung zurückgingen oder durch lösende Arzneimittel u. dgl. bekämpft werden mussten. Die Bäder, die zur Herabsetzung der Temperatur verabreicht wurden, übten auf die Atmung einen äusserst wohltätigen Einfluss. Die dauernde Trockenheit des Mundes und Rachens quält die Kranken sehr und reizt zum Husten. Es wurde ihnen reichlich warmer Tee verabfolgt. In geeigneten Fällen liessen wir Kochsalzlösung inhalieren.

Mehrfach entwickelten sich Bronchopneumonien, auch Pneumonien, die sich über ganze Lungenlappen erstreckten, wurden beobachtet. Pleuritis exsudativa trat mehrmals auf. Ferner sah ich drei Empyeme, die eine Operation erforderlich machten. Die Rippenresektionen führten wir in Lokalanästhesie aus. Ein Fall von Lungengangrän nahm tödlichen Verlauf.

Häufig wurden Kranke von Laryngitiden befallen, die sich durch Heiserkeit, nur vereinzelt durch Schmerzen bemerkbar machten. Bei drei Fällen innerhalb von etwa 2 Wochen trat Glottisödem auf. Dieses verursachte so bedrohliche Atemnot, dass bei allen drei der Luftröhrenschnitt gemacht werden musste. Das Glottisödem war verursacht durch Perichondritis laryngea. Bei einem von diesen Fällen fand ich bei der Obduktion fast alle Knorpel des Kehlkopfes nekrotisch.

Sehr häufig kam Otitis media vor. Entzündungen der Ohrspeicheldrüse kamen zeitweite in grosser Menge zur Beobachtung, oft beiderseitig. Es handelte sich um Streptokokkenmischinfektionen, da alle diese erkrankten Ohrspeicheldrüsen vereiterten. Nach Einschnitt entleerten wir stets sehr viel Eiter, in dem ich bakteriologisch Streptokokken feststellte. Hierher gehören auch zwei Fälle von Submaxillitis und ein Fall von Thyreoiditis. Bei drei Fällen trat Erysipel auf.

Alle diese Nebenerkrankungen wurden nur in S. beobachtet. Es ist daraus wohl zu entnehmen, dass die eine Epidemie mehr, die andere minder mit Streptokokken- und anderen Mischinfektionen verbunden ist. Das Vorwiegen der Erkrankungen der Atemwege mag mit der Witterung und Jahreszeit (Winter und Frühjahr) zusammenhängen. Es ist deswegen vielleicht auch richtiger, mit Paltauf die im Anfang des Fleckfiebers nicht selten beobachteten influenzaähnlichen Erscheinungen nicht als zum Fleckfieber gehörig zu betrachten, sondern als eine nebenherlaufende Erkältung aufzufassen.

Bronchitiden sahen wir im Sommer selten, Lungenentzündungen nie als Begleiterscheinung bei Fleckfieber. Angina und Tonsillitis wurde überall häufig angetroffen.

Soor fand ich nur bei einem Kranken.

Der Stuhl ist, wie oben beschrieben, meist angehalten. Durchfälle traten nur hin und wieder auf und ersetzen möglicherweise die Schweissabsonderung bei dem kritischen Temperaturabfall.

Harnverhaltung ist sehr selten. Während des Fiebers besteht mässige Albuminurie.

Nach der Entfieberung zeigten nicht wenige Kranke eine auffallende Herzbeschleunigung. Das Herz ist nur wenig erweitert bei ihnen.

Die häufigste Nachkrankheit, die sich bei etwa 1/5 aller Fälle zeigte, war eine hochgradige „Hydrämie". Der ganze Körper, besonders aber die Beine waren stark geschwollen. Das Gesicht war oft aufgedunsen, die Ödeme der Augenlider so stark, dass die Leute die Augen kaum öffnen konnten. In einer Reihe von Fällen bildete sich starke Bauchwassersucht; ferner sahen wir Ödeme des Hodensackes, die kindskopfgross wurden. Das Herz dieser Kranken zeigte sich wenig verbreitert. Der Harn enthielt kein Eiweiss und keine Zylinder, wie zahlreiche Untersuchungen ergaben. Nicht selten zeigte sich mehr oder minder deutliche Gelbsucht.

Diese „Hydrämie" hatte ich schon früher während einer Choleraepidemie auftreten sehen. Auffällig war aber die Beobachtung, dass auch Leute an „Hydrämie" erkrankten, die vorher keine der genannten Krankheiten durchgemacht hatten. Man suchte nach Erklärungen und fand vielerlei Möglichkeiten. So wurde von namhafter Seite der Verdacht ausgesprochen, dass man es hier mit einer besonderen Form von Beriberi zu tun hätte; man sprach auch von Avitaminosen infolge zu einseitiger Ernährung in den Gefangenenlagern.

Im Mai und Juni fanden Rumpel und ich unabhängig voneinander, dass diese „Hydrämien" eine Spätform von unbehandeltem, chronischem Rückfallfieber sind. Wir konnten im Fieberanfall Spirochäten im strömenden Blute nachweisen. Während es vorher schwer war, dieser Erkrankung beizukommen, war jetzt der Weg gegeben. Ein- bis zweimalige Verabreichung von 0,3—0,45 Neosalvarsan und gute Ernährung bringen diese „Hydrämien" rasch zum Schwinden.

Bei diesen Untersuchungen erkannte ich, wie schwer es oft ist, eine Mischinfektion von Fleck- und Rückfallfieber, die beide durch die Laus übertragen werden, zu erkennen. Sie wird so leicht übersehen, dass ich dringend anrate, alle Fleckfieberkranke auf Spirochäten zu untersuchen.

Von sonstigen Störungen der Kreislauforgane sind zu erwähnen mehrere Fälle von Herztod infolge alter Brustfellverwachsungen. Bei einigen Fällen sahen wir Thrombosen der Vena femoralis und der



Vena saphena magna. In einem Fall kam es nach Embolie zu halbseitiger Lähmung.

Zu den Kreislaufstörungen gehören auch die Gangränen, die in früheren Epidemien so häufig auftraten, dass man dem Fleckfieber auch den Namen „Faultyphus“ beilegte. In ein Lazarett wurden mir zahlreiche Fälle eingeliefert mit Brand beider Füsse, der teils nur Zehen befallen hatte, teils bis über die Knöchel reichte. Das grausigste Bild, was ich sah, bot ein junger Kaukasier, bei dem beide Beine bis fast an das Knie, die Finger beider Hände und die Nase brandig geworden waren. Nur selten war hier durch Kalkwasserumschläge, Salbenverbände und Bäder etwas zu retten. Fast alle Kranken, die davon befallen waren, mussten der chirurgischen Station zur Amputation überwiesen werden. Die Ursache dieser Gangränen ist nicht sicher festzustellen gewesen. Im Anfange dachte ich an venöse Stauungen infolge septischer Vorgänge. Nun machte es mich aber stutzig, dass ich im Laufe von fünf Monaten im Lazarett unter vielen hundert Kranken keinen Fall gesehen habe, bei dem sich ein solcher Brand entwickelte. Die gute Pflege scheint also vorbeugend gewirkt zu haben. Auch in weiteren drei Monaten in einem anderen Lager habe ich solche Fälle nie beobachtet. Andererseits scheint es mir ziemlich unwahrscheinlich, dass es sich nur um ausgedehnten Frostbrand handelte, denn sonst hätte doch die chirurgische Station auch zahlreiche solche Fälle haben müssen von nicht Fleckfieberkranken. Die Frage, ob die Gangränen wirklich zum Krankheitsbild des Fleckfiebers gehören, muss also zunächst dahin beantwortet werden, dass es durch die Beobachtungen in den Lazaretten mindestens zweifelhaft geworden ist. Da die Kranken sich infolge ihrer Schwäche kaum bewegen können, sind sie der Gefahr des Frostbrandes stärker ausgesetzt. Im Gegensatze zu Vollbrecht und Wieting-Pascha sahen wir die Gangränen nur selten einseitig, meistens symmetrisch auftreten.

In Verbindung mit der allgemeinen Verlausung (Pediculosis, Phtiriasis) sind viele Kranke mit ausgedehnter Furunkulose aufgenommen worden. Sie entsteht durch Infektion der Läusestiche und Kratzschrunden mit Staphylokokken. Viele Kranke hatten sich bereits wundgelegen, als sie eingeliefert wurden. Bei einem Fall sah ich eine schwere, fortschreitende Gangrän über dem Kreuzbein, der Kranke starb nach wenigen Tagen.

Verhältnismässig harmlos, wenn auch für den Kranken recht lästig, sind Muskel- und Nervenschmerzen in den Gliedmassen, über die im Anfang der Krankheit und nach der Entfieberung viel geklagt wird.

Von Störungen des Nervensystems sahen wir, ausser der stets



vorhandenen Bewusstlosigkeit, bei einem Kranken einen katatonischen Zustand, der mit der Entfieberung aufhörte. Delirium tremens zeigte sich nicht selten.

Schwindel, Schwerhörigkeit und Doppelsehen sind oft sich einstellende Beschwerden der Rekonvaleszenten. Bei den Fällen mit stärkerem Schwindel lagen anscheinend Störungen im inneren Ohr vor. Das Rombergsche Phänomen und der Baranysche Zeigeversuch waren stets positiv. Ob septische Blutungen im Vestibularapparat vorliegen, wie in einem Fall von fachmännischer Seite angenommen wurde, harrt weiterer Entscheidung. Im Verlauf einiger Wochen klangen diese Erscheinungen ab. Als schwerer heilend erwies sich die Schwerhörigkeit.

Doppelsehen infolge von Schwäche der Augenmuskeln klang in 8—14 Tagen ab.

V. Diagnose und Prognose.

Steht man nicht inmitten einer Epidemie, sondern am Bette eines einzelnen Kranken, so ist die Diagnose Fleckfieber oft nur sehr schwer zu stellen. Die Differentialdiagnose hat zu berücksichtigen vor allem Fleckfieber, Rückfallfieber, Unterleibstyphus, Malaria und Meningitis. Es kann auch eine Unterscheidung von Influenza, hämorrhagischen Pocken, Roseola syphilitica, sowie septischen und toxischen Exanthemen in Betracht kommen. Die Differentialdiagnose Fleckfieber oder Unterleibstyphus wird heute besonders erschwert durch den eigenartigen Verlauf des „Impftyphus“ d. h. des Typhus der dagegen Schutzgeimpften. Wir sehen hier völlig atypisch verlaufende Krankheitsbilder. Ich habe solche Fälle beobachtet, bei denen die Diagnose Unterleibstyphus nur aus der Züchtigung der Gaffky-Eberthschen Bazillen aus dem Blut nach Anreicherung in Galle möglich war. Die Widalsche Reaktion ist bei Geimpften ziemlich wertlos, da ihr Blut auf jeden Fall reichlich Agglutinine für Typhus und oft auch Nebenagglutinine für andere Bazillen der Typhus-Ruhr-Koligruppe enthält.

Typhuskranke sollen einen spezifischen Geruch haben, den namhafte Kliniker diagnostisch verwerten. Dies haben auch die alten Autoren öfters beschrieben. Fleckfieberkranke haben, wie ich mich oft überzeugen konnte, einen ammoniakalischen Geruch; doch lege ich ihm keinen grossen diagnostischen Wert bei.

Der Fieberverlauf ist bei beiden charakteristisch; das ist aber für die Diagnose des frischen Falles leider ohne Bedeutung. Der Fieberbeginn ist beim Typhus oft langsam, staffelförmig ansteigend,

beim Fleckfieber ein jäher Fieberanstieg. Aber dies ist keineswegs immer der Fall, es gibt auch beim Fleckfieber langsame, staffelförmige Fieberanstiege, die sich mehrere Tage hinziehen, und es gibt steile Anstiege beim Unterleibstyphus. Charakteristisch für Fleckfieber ist die Continua mit ihren geringen Unterschieden von Morgen- und Abendtemperaturen, während man beim Unterleibstyphus meist grössere Remissionen beobachtet.

Stärkere Darmerscheinungen (Ileozökalgurren, erbsbreiartige Durchfälle) sprechen für Typhus, ihr Fehlen aber durchaus nicht immer dagegen. Man denke an die Fälle von reinem Nephrotyphus, Pneumotyphus, Meningotyphus, die oft nur bakteriologisch als solche erkannt werden.

Das Exanthem ist das wichtigste Unterscheidungsmerkmal. Beim Typhus zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle ein spärlicher Ausschlag in der zweiten Woche; die Roseolen finden sich meist nur auf dem Leib, Nachschübe halten noch längere Zeit an. Beim Fleckfieber entwickelt sich der Ausschlag am Rumpf beginnend am 3.—5. Krankheitstage zur vollen Höhe und schreitet rasch über Brust und Rücken auf die Gliedmassen. In günstigen Fällen ist er dann auch auf den Handtellern und Fusssohlen zu finden.

Nun gibt es aber auch Unterleibstyphen mit weit über die Brust ausgebreiteten Roseolen und freilich selten sicheres Fleckfieber ohne Exanthem.

Die Diagnose Fleckfieber ist am 3.—5. Tage verhältnismässig leicht zu stellen bei einigermassen reiner Haut, wenn die Roseolen gut zu erkennen sind. Wer aber wie ich Gelegenheit hatte, einige tausend von Ungeziefer zerbissene Russenleiber zu sehen, weiss, dass es manchmal geradezu unmöglich ist, zwischen Insektenstichen und Kratzschrunden eine Roseola zu erkennen. In solchen Fällen habe ich meist meine Zuflucht genommen zur Betrachtung der Zunge; die hieraus gewonnene Wahrscheinlichkeitsdiagnose hat sich fast stets bewahrheitet. Eine dicke, vergrösserte (Zahneindrücke!), trockene Zunge, die weisslich belegt ist und einen zyanotischen, bordeauxroten Rand hat, spricht für Fleckfieber.

In zweifelhaften, vereinzelten Fällen, vor allem bei an Leichen auftretendem Verdacht muss die histologische Untersuchung der Roseolen die Diagnose Fleckfieber stützen, wenn man die von Eugen Fränkel beschriebenen Veränderungen der feinsten Hautgefässe findet. Der Unterleibstyphus muss durch Züchtung von Typhusbazillen festgestellt werden.

Recht schwierig ist auch die Differentialdiagnose von Fleckfieber und Rückfallfieber. Sie haben beide den jähen Fieberanstieg gemein.



Auch beim Rückfallfieber findet man meist beim ersten Anfall eine bis zu achttägiger Kontinua mit geringen Remissionen. Treffen Fleckfieber und Rückfallfieber, wie es häufig vorkommt, zusammen, so wird das letzere leicht übersehen.

Der typisch verlaufende Rückfallfieberanfall ist unschwer zu diagnostizieren. In jähem Anstieg steigt die Temperatur auf 40° meist unter lebhaftem Schüttelfrost. Auch Temperaturen über 41° sind nichts Seltenes. Der Puls ist beschleunigt, 130—140, und wird allmählich klein und weich. Milz und Leber sind fühlbar vergrössert. Die Zunge ist dick weiss belegt. Das Bewusstsein bleibt frei, die Kranken klagen aber über stechende Kopfschmerzen. Auch Muskelschmerzen, besonders der Wadenmuskulatur, werden häufig beobachtet.

Das Gesicht nimmt oft eine schmutziggelbe Farbe an; auch am übrigen Körper ist manchmal eine leicht ikterische Verfärbung zu sehen. Die Lippen sind blass anämisch. Das Gesicht sieht öfters wie sonnenverbrannt aus.

Am 5.—6. Tage, manchmal auch 1—2 Tage später, wenn auch selten, fällt unter Schüttelfrost und Schweissausbruch die Temperatur, die bisher nur mässigen Remissionen unterworfen war, auf subnormale Temperatur. Aussehen und Puls bessern sich schnell. Die Milzschwellung geht zurück.

In der Mehrzahl der Fälle steigt die Temperatur allmählich wieder über 37° und 5—6 Tage nach Beendigung des ersten wiederholt sich unter den bekannten Erscheinungen bei zunehmender Pulsbeschleunigung der Anfall, der nun meist kürzere Zeit in Anspruch nimmt.

Bei unbehandelten Fällen werden die Abstände zwischen den Fieberanfällen immer grösser, die Dauer des Fieber und seine Höhe immer geringer. Bei Fällen, die 2—3 Monate unbehandelt geblieben sind, weil sie sich entweder nicht krank meldeten oder von den russischen Ärzten in den Revieren nicht als rekurrenskrank erkannnt wurden, sah ich nach 14—21 tägiger Beobachtung plötzlich ruckweise Fieberanstiege. Bei diesen unbehandelten Fällen treten häufig Ödeme der Beine, der Augenlider und des Hodensackes auf. Mancher sogenannte „kurzverlaufende Fleckfieberfall“ ist sicher ein Rückfallfieberanfall! Rückfallfieber und Malaria haben in ihrem Wesen etwas Chamäleonartiges, stets Wechselndes.

Milzschwellung ist beim Rückfallfieber wie bei Malaria fast immer vorhanden, bei Unterleibstyphus im Anfang selten, bei Fleckfieber etwa in $^1/_3$ der Fälle.

Verdächtig auf Rückfallfieber sind Leute mit leichtem Ikterus. Bei Rekurrens pflegt nämlich häufig ein hämatogener Ikterus aufzu-



treten, der leichtbräunlich ist. Er wird nicht selten übersehen, da man glaubt, dass die Leute von der Sonne so eingebrannt seien. Starkes Nasenbluten im Beginn der Erkrankung spricht, wie schon den alten Ärzten bekannt war, für Rückfallfieber.

Entscheidend für die Diagnose Rückfallfieber ist der mikroskopische Befund: das Vorhandensein der Spirochaeta Obermeieri im strömenden Blut. Man findet sie am besten im Fieberanstieg; in der fieberfreien Zeit ist sie meist gar nicht oder nur sehr schwer zu finden. Beim Beginn des Fieberanstiegs habe ich im Dunkelfeld eigenartige Vorgänge beobachtet, die mit der Vermehrung in Verbindung zu stehen scheinen und die ich als eine Art von Kopulation auffasse. Die Beschreibung erschien im Archiv f. Protistenkunde. Bd. 36. Bei verschleppten Fällen findet man die Spirochäten im gefärbten oder Tuschepräparat nach Burri nur schwer. Man bemerkt oft nur im Dunkelfeld vereinzelte Spirochäten, die sich durch ihre Bewegung bemerkbar machen.

Positive Rückfallfieberdiagnose schliesst aber keineswegs auch das Bestehen von Fleckfieber aus, ebenso wie man Fleckfieberkranke stets auf Rückfallfieber untersuchen sollte.

Besonders die von Rumpel und mir gleichzeitig und unabhängig beobachteten Formen von verschlepptem und chronischem Rückfallfieber sind sehr zu beachten. Hierher gehören vor allem während und nach dem Fleckfieber auftretende „Hydrämien". Die Kranken leiden, wie oben beschrieben, an Ödemen der Augenlider, der Beine (Knöchel), des Hodensackes oder an Aszites. Charakteristisch ist, dass man im Harn dieser Hydrämiker kein Eiweiss findet.

Bei russischen Gefangenen, die mir als Fleckfieberkranke oder Rückfallfieberkranke eingeliefert wurden, stellte ich mehrmals fest, dass es sich um Anfälle einer alten Malaria handelte. Diese Diagnose kann mit Sicherheit nur durch positiven Plasmodienbefund — oft nach sehr langem Suchen im dicken Tropfen — gestellt werden.

Da ein Exanthem im Gesicht bei Fleckfieber kaum vorkommt, spricht dies für Masern. Der Nachweis der Koplickschen Flecken auf der Mundschleimhaut bestätigen die Diagnose.

Schwer kann die Differentialdiagnose zwischen Fleckfieber und „Meningitis epidemica mit Exanthem" sein. Der klinische Verlauf und die bakteriologische Untersuchung ergeben nach einigen Tagen die Diagnose. Man beachte aber, dass auch bei Fleckfieber meningitische Erscheinungen vorkommen.

Das Krankheitsbild ist bei weitem nicht so trostlos, wie es den meisten von uns im Anfange des Krieges erschien. Gefährdet sind vor allem Personen mit alten pleuritischen Verwachsungen. Kreis-



laufstörungen aller Art mahnen zur Vorsicht in der Stellung dei Prognose. Fälle mit hämorrhagischem, petechialem Exanthem sind als besonders gefährdet anzusehen.

Es besteht begründete Aussicht, dass mit unserer fortschreitenden therapeutischen Technik das Fleckfieber viel von seinen Schrecken verlieren wird, wie es schon viel verloren hat, seit wir die Kleiderläuse als Überträger erkannt haben und damit die „ungeheure Infektiosität des in die Luft ausgeschiedenen Fleckfieberkontagiums" sich als unrichtig erwiesen hat.

Die Erkennung des Fleckfiebers ist nicht immer leicht. Seine Behandlung ist noch nicht endgültig klargestellt. Seine Verhütung und Vorbeugung besteht in der Ungezieferbekämpfung. Das ausgebrochene Fleckfieber ist eine schwere ernste Erkrankung und noch heute besteht zu Recht das Wort von Murchison:

„Es ist leichter, den Flecktyphus zu verhüten, als ihn zu heilen!"

Den Herren, die mir in den unvergesslichen Monaten der Fleckfieber- und Rückfallfieberbehandlung und -Forschung beratend, helfend und mitarbeitend zur Seite standen, möchte ich auch hier meinen herzlichsten Dank aussprechen. Den Herren Generaloberarzt Dr. Schönlein, Oberstabsarzt Dr. Metz, Stabsarzt d. R. Dr. Liebe, Bataillonsarzt Dr. Laqueur werde ich stets ein dankbares Andenken bewahren.

Literatur.

1. Adam, u. a., Seuchenbekämpfung im Kriege. Jena 1915.
2. Arnheim, G., Über den mutmasslichen Erreger des Fleckfiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 36.
3. Brauer, L., Die Erkennung und Verhütung des Fleckfiebers und Rückfallfiebers. Würzburg 1915.
4. Coglievina, Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 12.
5. Dietsch, C., Die künstliche Stauung als diagnostisches und differentialdiagnostisches Hilfsmittel beim Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 36.



6. Ebstein-Schwalbes, Handbuch der praktischen Medizin. Bd. IV. Stuttgart 1906.

7. Fränkel, E., Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 2.

8. Gottschlich, E., Über Protozoenbefunde im Blute von Flecktyphuskranken. Dtsch. med. Wochenschr. 1903.

Derselbe, Über Fleckfieber. Med. Klinik. 1915. Nr. 13.

9. Hartmann, Zur Behandlung und Ansteckungsverhütung des Fleckfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 29.

10. His, W., Krankheiten, mit denen während des Krieges zu rechnen ist. Med. Klinik. 1914. Nr. 38.

11. Levy, F., Zur Behandlung des Fleckfiebers (Vorläufige Mitteilung). Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 16.

Derselbe, Beobachtungen über Rückfallfieber. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 37.

Derselbe, Über Kopulationsvorgänge (?) bei Spirochaeta Obermeieri. Arch. f. Protistenk. Bd. 36.

12. Levy, M., Urochromogenreaktion und Diazoreaktion. Dtsch. med. Wochensch. 1915. Nr. 41.

13. Mehrings, Lehrbuch der inneren Medizin. Jena 1913.

14. Mohr-Stähelin, Handbuch der inneren Medizin. 1911. Bd. 1.

15. Murchison, Die typhoiden Krankheiten. Deutsch von Zülzer. Braunschweig 1867.

16. Neufeld, F., Zur Bekämpfung des Fleckfiebers. Med. Klinik. 1915. Nr. 13.

17. Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie.

18. Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1915. Nr. 10.

19. Peutzoldt-Stintzing, Handbuch d. speziellen Therapie d. Infektionskrankheiten. Band I. Jena 1902.

20. v. Prowazeck, Beiträge zur Klinik d. Infektionskrankheiten. 1914.

Derselbe, Bemerkungen über die Biologie und Bekämpfung der Kleiderlaus. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 2.

21. Romberg, s. Mehring.

22. Versluys, J., Über die Verbreitung von Seuchen durch Insekten im Kriege. Leipzig 1915.

23. v. Wasiliewski, Über die Vorbeugung von Fleckfieberübertragungen auf Ärzte und Pfleger. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 18.



Aus dem städtischen epidemischen Krankenhause Kristiania.
(Chef: Dr. P. Aaser.)

Beschleunigt die Serumbehandlung die Abstossung des Diphtheriebelages?

Von

Dr. Johann Borchgrevink, Kristiania.

Mit 20 Kurven im Text.

Man hat im allgemeinen, und gewiss mit Recht, angenommen, dass der Umschlag, der im Verhältnis der Diphtherieepidemien seit 1894 eingetreten ist, der veränderten Therapie zugeschrieben werden muss, nämlich der Einführung der Behringschen Antitoxinbehandlung.

Chefarzt Dr. Aaser hat bei uns in einer statistischen Arbeit von 1900 einen starken und anhaltenden Niedergang im Mortalitätsprozentsatz nach der Einführung der Serumtheraphie nachgewiesen, desgleichen eine auffallende Besserung im Verlaufe des Krupps. Auch meint er, dass septisch verlaufende Fälle seltener aufgetreten sind; ebenso fand er Albuminurie und Lähmungen seltener als früher.

Ohne näher auf diese Seite der Sache einzugehen, findet er auch, dass die Abstossung von Diphtheriemembranen bei mit Serum Behandelten schneller vor sich geht als bei ohne Serum Behandelten. Indessen sind in letzter Zeit Stimmen hörbar geworden, die hervorgehoben haben, dass es auch möglich sei, diesen Umschlag ebensogut einem veränderten Genius epidemicus zuzuschreiben als einen Ausschlag einer veränderten Therapie anzusehen.

F. Reiche, Hamburg, hat in einer Arbeit dargelegt, dass die Resultate der Serumbehandlung illusorisch seien; er hat nachgewiesen, dass trotz verstärkter Serumdosen die Sterblichkeit in den letzten Jahren im Steigen sei. Im Zeitraum von 1902—1906 war trotz der relativ kleinen Serumdosen die Sterblichkeit geringer als in den

späteren Jahren (1905 6,1 %, 1909 12,9 %) und 1879 und 1881, also vor der Einführung des Serums, eine Sterblichkeit von bezw. 12,4 und 12,6 %.

Im Anschluss an diese Arbeit hat W. Meinshausen, ebenfalls aus Hamburg, untersucht, inwieweit die Abstossung der Diphtheriemembranen durch die Serumbehandlung beschleunigt wird. Er hebt die klinische Bedeutung der Membranen hervor und wie dies Symptom eng geknüpft ist an den Verlauf der Krankheit. Sein Material umfasst 1505 Fälle — 1308 mit Serum behandelte und 197 ohne Serum behandelte — sämtliche aus den letzten Jahren, also unter denselben Genius epidemicus gehörend.

Um eine kritische Bewertung seiner Resultate zu erhalten, hat er seine Fälle gruppiert: nach dem Alter, der Schwere der Erkrankung, dem Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung und den verabreichten Serummengen, und er vergleicht das Verhältnis zwischen den mit Serum und denjenigen ohne Serum behandelten Fällen. Sämtliche sind bakteriologisch sichere Diphtheriefälle.

Sowohl bei den mit Serum Behandelten als bei den Lokalbehandelten findet er, dass die Mehrzahl ihre Membranen am 7. Tag abgestossen hat; es ist dies der Fall sowohl bei Kindern als bei Erwachsenen innerhalb der zwei Kategorien; er findet in Wirklichkeit keinen Unterschied. Die Schwere der Erkrankung teilt er in drei Gruppen ein — leichte, mittelschwere und schwere. 1. Wenig Belag mit gutem Allgemeinbefinden. 2. Belag bis zu den Gaumenbögen begrenzt, schweres Allgemeinbefinden. 3. Starker Belag, schweres Allgemeinbefinden. In diesen 3 Gruppen findet er, dass bei mit Serum behandelten Kindern die Mehrzahl ihren Belag am 6., 7. und 9. Tag abgestossen hat, die mit Serum behandelten Erwachsenen am 6., 7. und 10. Tag.

Bei ohne Serum behandelten Kindern stösst die Mehrzahl ihren Belag am 6., 8. und 11. Tag ab, die ohne Serum behandelten Erwachsenen am 6., 10. und 12. Tag.

Demnächst gruppiert er seine Fälle nach dem Krankheitstag an dem sie unter Behandlung gekommen sind. Bei mit Serum Behandelten sowohl als bei ohne Serum Behandelten findet er, dass je eher der Patient mit seiner Krankheit in Behandlung kommt, desto eher geht die Abstossung vor sich, und zwar gleichfrüh für die letzten wie für die ersten.

Wenn er nun das Verhältnis nach den gegebenen Serummengen betrachtet, so kann er keinen früheren Abstossungstermin bei grösseren Dosen als bei kleineren nachweisen.



Seine Dosen ordnet er ein in Gruppen von 1500, 3000, 4500 und 6000 I.E. 4 Fälle haben 18000 I.E. und 47 mehr als 10000 I.E. bekommen.

Zum Schluss betrachtet er den Abstossungstermin von dem Beginn der Behandlung an gerechnet, nicht von dem der Krankheit.

Für sämtliche mit Serum behandelte Fälle fällt der durchschnittliche Abstossungstermin auf 5,0 Tage — für leichte Fälle auf 4,1 Tage, für mittelschwere und schwere zusammen auf 5,7 Tage. Für ohne Serum Behandelte findet er, dass der Durchschnitt für leichte Fälle auf den 3,9 Tage, für mittelschwere und schwere auf 5,1 Tage liegt — also ein Unterschied von 0,2 Tage für leichte Fälle und für mittelschwere und schwere ein Unterschied von 0,6 Tage zugunsten der ohne Serum Behandelten.

Meinshausen meint also ebenso günstige, wenn nicht günstigere Resultate für ohne Serum Behandelte als für mit Serum Behandelte nachgewiesen zu haben. Selbst wenn man frühere Abstossung bei früher angewandter Serumbehandlung findet, meint er, dass dieses wertlos ist, da dasselbe sich auch für ohne Serum Behandelte nachweisen lässt.

Ich meine indessen, dass wir nicht berechtigt sind, diesen Schluss aus seinen Resultaten zu ziehen. In einem wesentlichen Punkt finden wir eine Lücke in seiner Beweisführung. Wie Meinshausen selbst aufmerksam macht, sind die überwiegende Mehrzahl seiner ohne Serum Behandelten leichte Fälle (78 % leichte, 15 % mittel- und 7 % schwere). Eben bei mittelschweren und schweren Fällen könnten wir ja eine günstige Wirkung der Serumtherapie erwarten. Er umgeht indessen die Frage, indem er gerade an diesem sehr wichtigen Punkte auf seine kleinen Zahlen hinweist. Ziehen wir indessen seine Resultate zusammen für Kinder und Erwachsene, so finden wir innerhalb der 3 Gruppen bzw. 154, 30 und 13 Fälle. Die Mehrzahl innerhalb jeder Gruppe stösst ihre Membranen bzw. am 6., 9. und 11. Tag ab. Ziehen wir für mit Serum behandelte Kinder und Erwachsene in ähnlicher Weise die Resultate zusammen, so finden wir, dass die Mehrzahl innerhalb jeder Gruppe am 6., 7. und 9. Tag abstösst — also für mittelschwere und schwere Fälle 2 Tage früher als bei ohne Serum behandelten. Ohne diesem Resultate absolute Beweiskraft beilegen zu wollen, müssen wir doch einräumen, dass es unsere Vermutung bestärkt. Noch hinkender wird der Beweis, wenn er das Resultat für mit Serum Behandelte und ohne Serum Behandelte, vom Beginn der Behandlung an gerechnet, vergleicht. Bei den 2 letzten Gruppen sind die Zahlen der ohne Serum behandelten so klein und

so zerstreut, dass sie unmöglich irgend welche Anwendung finden können.

Ausser dem erwähnten Verfasser hat auch O. Heubner das Verhältnis der Diphtheriemembranen behandelt. Er hat nachgewiesen, dass für 148 mit Serum behandelte Fälle der Abstossungstermin vor dem 8. Tage, für 141 ohne Serum behandelte Fälle nach dem 8. Tage liegt.

Gläser, der die Resultate von Diphtheriebehandlungen während 20 Jahre (1872—1891) betrachtet, findet, dass auch die Mehrzahl der ohne Serum Behandelten — Kinder sowohl als Erwachsene — ihre Membranen am 7. Tag abstösst.

Vom Tage der Injektion ab gerechnet, hat A. Wettstein gefunden, dass die durchschnittliche Abstossung auf den 4,3. Tag fällt. Die angewandten Serumdosen wechselten zwischen 1000 und 2000 I.E.

In der oben erwähnten Arbeit fand Dr. Aaser, dass die Mehrzahl der mit Serum Behandelten ihre Membranen am 4. Tag abstiess. 64 % der von ihm im Ullevaal Krankenhaus vor 1895 behandelten Patienten hatten ihren Belag am 6. Tag, und am 10. Tag hatten 24 % ihren Rachen noch nicht gereinigt.

Um dies Verhältniss besser ins reine zu bringen, habe ich auf Dr. Aasers Aufforderung hin 1483 Fälle untersucht — 103 ohne Serum behandelte von den Jahren 1893—1894 [1]) und von den Jahren 1912—1913 1380 mit Serum behandelte. Sämtliche sind sichere Diphtherie-Fälle mit positiv bakteriologischer Diagnose. Dass die ohne Serum Behandelten so gering an Zahl sind, muss dem Umstand zugeschrieben werden, dass teils nur für eine kleine Zahl von diesen bakteriologische Diagnosen vorliegen, teils die Journale so unvollständig sind. Ich habe sämtliche Fälle nach Meinshausens Vorbild gruppiert. Als Grenze des Kindesalters ist das 14. Jahr angesetzt.

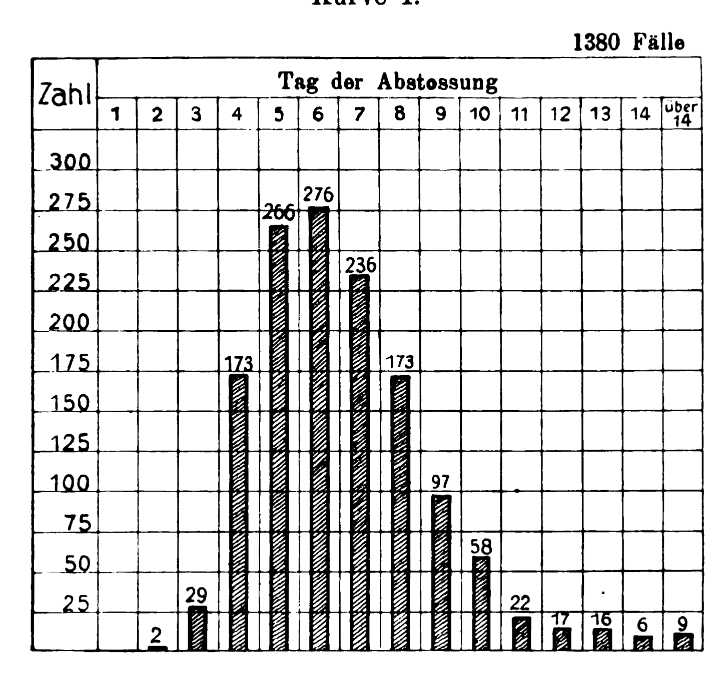
Die Schwere der Erkrankung ist in folgenden 4 Gruppen eingeteilt: I. Belag auf den Tonsillen. II. Belag auf den Tonsillen, Uvula, auf dem weichen Gaumen und der Larynxwand oder Komplikationen von Nase oder Augen. III. Gruppe II + etwas Ödem. IV. Gruppe II + schweres Halsödem und Ödem den weichen Gaumen hinauf, oder Zeichen von Herzschwäche. Gruppe I ist als leichte, Gruppe II und III als mittelschwere, Gruppe IV als schwere Fälle angeführt.

[1]) Die Serumtherapie wurde im 2. Halbjahr 1894 bei uns eingeführt.



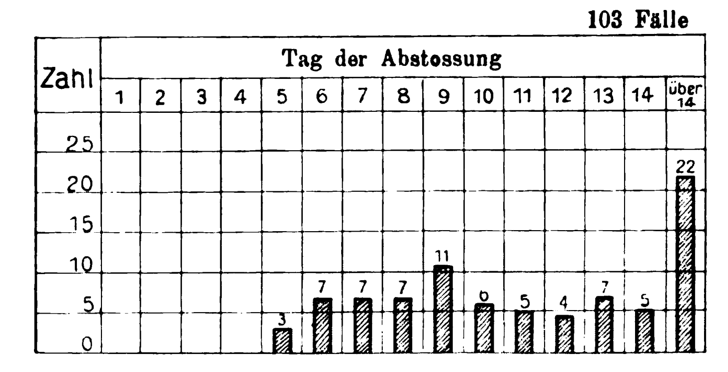
In der graphischen Darstellung Nr. I sehen wir, wie die Abstossung bei 1380 mit Serum Behandelten vor sich geht. Daraus geht hervor, dass das Gros der Fälle ihren Belag am 5., 6. und 7.

Kurve I.



Tag abstösst. Die Mehrzahl (54 %) ist am 6. Tag membranfrei, 1 Tag früher als Meinshausen es gefunden hat.

Kurve II.

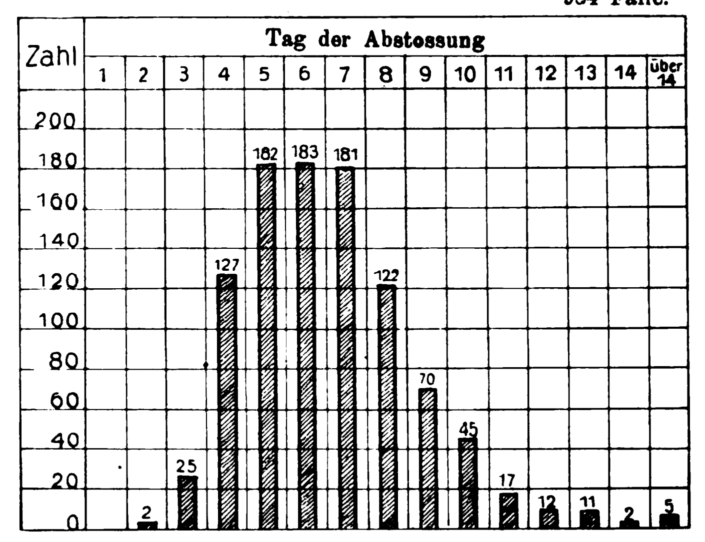


Aus Kurve II sehen wir das entsprechende Verhältnis bei 103 ohne Serum Behandelten. Der Unterschied ist hier ziemlich in die Augen fallend. Die Mehrzahl stösst ihren Belag am 10. Tag ab, ganze 4 Tage später als die mit Serum Behandelten und 3 Tage

später als Meinshausen und Gläser es fanden bei ihren ohne Serum Behandelten. Ausserdem ist zu bemerken, dass das Maximum jenseits des 14. Tages liegt. Betrachten wir das Verhältnis für die 2 Altersgruppen, ändert dies unsere Resultate nicht sehr. In Kurve III finden wir den Abstossungstermin für mit Serum behandelte Kinder, in Kurve IV für mit Serum behandelte Erwachsene.

Kurve III.

984 Fälle.



Kurve IV.

396 Fälle.

Zahl
Tag der Abstossung
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 über 14
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4
46
84
93
55
51
27
13
5
5
5
4
4

Hieraus ersehen wir, dass, was die Membranabstossung anbetrifft, so macht sich kein Unterschied geltend zwischen Kindern und

Erwachsenen. Beide Kurven zeigen, dass die Mehrzahl den Belag am 6. Tag abstösst, und bei beiden liegt das Resultat 1 Tag früher als bei Meinshausen.

Zum Vergleich sehen wir aus Kurve V und VI, wie das Verhältnis sich darstellt bei ohne Serum Behandelten — 84 Kindern und 19 Erwachsenen.

Kurve V.

84 Fälle.

Zahl	Tag der Abstossung														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14
					3	7	7	7	11	6	5	4	7	5	22

Von 84 Kindern haben 64 ihre Membranen am 11. Tage abgestossen, 5 Tage später als die mit Serum behandelten.

Kurve VI.

19 Fälle

Zahl	Tag der Abstossung														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14
				1	2	1	1	3	2	1	2	1			5

Von den 19 Fällen haben 10 ihren Belag am 9. Tag abgestossen, 3 Tage später als mit Serum behandelte Erwachsene.

Wie sich das Verhältnis darstellt, wenn wir die Fälle nach der Schwere der Erkrankung einteilen, werden die folgenden Kurven zeigen.

In Kurve VII und VIII haben wir mit Serum behandelte Kinder und Erwachsene.

Hieraus ersehen wir, wie die Schwere der Erkrankung sich mit Rücksicht auf die Membranabstossung geltend macht.

Bei den 3 Gruppen finden wir sowohl für Kinder als Erwachsene, dass die Mehrzahl am 6., 7. und 8. Tag membranfrei ist. Vergleichen wir dies mit Meinshausens Resultaten, so sehen wir, dass bei den

2 ersten Gruppen die Resultate fast die gleichen sind, für schwere Fälle dahingegen macht sich ein Unterschied geltend für 1 bzw. 2 Tage.

Kurve VII.

984 Fälle.

Schwere der Erkrankung	Zahl der Fälle	Tag der Abstossung														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14
I Leichte Fälle (551)	0–125		2	24	106	127	98	87	47	29	13	7	3	5	1	2
II Mittelschwere Fälle (367)	0–100			1	19	52	80	82	58	26	25	8	5	4	1	3
III Schwere Fälle (66)	0–100				2	3	5	12	17	13	6	2	4	2		

Kurve VIII.

396 Fälle.

Schwere der Erkrankung	Zahl der Fälle	Tag der Abstossung														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14
I Leichte Fälle (233)	0–75			4	41	69	50	25	17	10	3	3	3	3	2	3
II Mittelschwere Fälle (128)	0–75				5	14	37	24	25	11	6		2	2	1	1
III Schwere Fälle (35)	0–75					1	6	6	9	6	4	2			1	

In Kurve IX und X haben wir die entsprechende Einteilung für ohne Serum Behandelte.

Kurve IX.

84 Fälle.

Schwere der Erkrankung	Zahl der Fälle	Tag der Abstossung 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14
I Leichte Fälle (61)	15 10 5 0					2	6	6	6	9	4	4	3	4	3	14
II Mittelschwere Fälle (20)	15 10 5 0					1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	7
III Schwere Fälle (3)	15 10 5 0													1	1	1

Kurve X.

19 Fälle.

Schwere der Erkrankung	Zahl der Fälle	Tag der Abstossung 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14
I Leichte Fälle (12)	10 5 0				1	2	1	1	2	2		1				2
II Mittelschwere Fälle (7)	10 5 0								1		1	1	1			3
III Schwere Fälle (0)	10 5 0															

Aus Kurve IX ersehen wir, dass von 61 leichten Fällen 33 ihren Belag am 10. Tag abgestossen haben, von 20 mittelschweren 10 am 12. Tag.

Ebenso wie ich bei der Betrachtung von Meinshausens Materiale hervorgehoben habe, so finden wir auch hier überwiegend leichte Fälle.

Ziehen wir indessen auf dieselbe Weise die 2 Kurven zusammen unter Beibehalt der Gruppeneinteilung, so finden wir, dass die Mehrzahl der leichten Fälle am 9. Tag abstösst, mittelschwere am 12. Tag. Wir sehen also, dass leichte Fälle ihre Membranen 3 Tage, mittelschwere 5 Tage später abstossen als die entsprechenden mit Serum Behandelten.

So finden wir auch hier, wie wir es schon bei Meinshausen sahen, ein verhältnismässig späteres Abstossen bei mittelschweren als bei leichten Fällen.

Kurve XI und XII zeigen, wie der Zeitpunkt für die Anwendung des Serums von Bedeutung ist.

Kurve XI.

984 Fälle.

Schwere der Erkrankung	Tag der Injektion	Tag der Abstossung															Sa.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	
I.	1	—	2	12	16	5	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	39
	2	—	—	12	69	61	16	9	1	—	—	—	—	—	—	—	168
Leichte	3	—	—	—	21	50	37	16	6	—	—	—	—	—	—	—	130
Fälle	4	—	—	—	—	11	32	24	6	3	0	0	1	—	—	—	77
(551)	5	—	—	—	—	—	10	31	15	10	1	—	—	—	—	—	67
	6	—	—	—	—	—	—	6	14	10	3	—	—	1	—	—	34
	7	—	—	—	—	—	—	—	5	6	2	1	—	—	—	—	14
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7	6	2	4	1	2	22
II.	1	—	—	1	7	2	4	1	1	—	—	—	—	—	—	—	16
	2	—	—	—	10	28	27	15	2	1	—	1	—	—	—	—	84
Mittel-	3	—	—	—	2	20	35	32	12	2	2	1	—	—	—	—	106
schwere	4	—	—	—	—	2	11	27	20	9	5	—	—	1	—	—	75
Fälle	5	—	—	—	—	—	3	7	14	12	7	2	1	—	1	—	47
(367)	6	—	—	—	—	—	—	—	8	4	4	2	—	—	—	—	18
	7	—	—	—	—	—	—	—	1	0	6	1	2	—	—	—	10
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1	2	3	—	3	11
III.	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	2	—	—	—	2	1	2	6	2	—	2	—	—	—	—	—	15
Schwere	3	—	—	—	—	2	1	5	8	6	2	—	—	1	—	—	25
Fälle	4	—	—	—	—	—	1	1	5	5	1	1	1	—	—	—	15
(66)	5	—	—	—	—	—	—	—	2	2	1	—	1	—	—	—	6
	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1	—	—	3
	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1

In Kurve XI haben wir mit Serum behandelte Kinder, in Kurve XII mit Serum behandelte Erwachsene.



Betrachten wir Kurve XI, so finden wir: In Gruppe I stösst die Mehrzahl der Patienten, die am 1. bis 6. Krankheitstag injiziert worden sind, ihren Belag so ab: 4., 4., 5., 6., 7, und 8. Tag.

Gruppe II, den 1. bis 5. Krankheitstag injiziert: 4., 6., 6., 7. und 8. Tag.

Gruppe III, den 2. bis zum 4. Krankheitstag injiziert: 7., 8. und 9. Tag.

Für Erwachsene ist das Resultat ungefähr das gleiche wie für Kinder.

Kurve XII.

396 Fälle.

Schwere der Erkrankung	Tag der Injektion	Tag der Abstossung															Sa.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	
I.	1	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	2	—	—	4	24	19	3	—	—	—		—	—	—	—	—	50
Leichte	3	—	—	—	15	37	18	6	—	—	—		—	—	—	1	77
Fälle	4	—	—	—	—	13	19	10	2	1	—	—	—	—	—	—	45
	5	—	—	—	—	—	10	3	7	2	—	—	—	—	—	—	22
(233)	6	—	—	—	—	—	—	6	4	3	1	1	—	—	—	—	15
	7	—	—	—	—	—	—	—	4	3	1	—	—	—	—	—	8
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	2	3	3	2	2	14
II.	1	—	—	—	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
	2	—	—	—	3	9	13	4	—	1	—	—	—	—		—	30
Mittel-	3	—	—	—	—	3	16	4	4	2	—	—	—	—	—	—	29
schwere	4	—	—	—	—	1	5	15	9	—	—	—	1	—	—	—	31
Fälle	5	—	—	—	—	—	3	1	7	1	3	—	—	1	—	—	16
	6			—	—	—	—	—	5	5	1	—	1	—	—	—	12
(128)	7	—	—	—	—	—		—	—	2	1	—	—	—	—	—	3
	über 7	—	—	—	—	—	—		—	—	1	—	—	1	1	1	14
III.	1	—	—	—	—	—	1	—	1	—		—	—	—	—	—	2
	2	—	—	—	—	1	1	5	2	1	1	—	—	—		—	11
Schwere	3		—	—	—	—	4	1	2	2	1		—		—		10
Fälle	4	—	—	—	—	—	—	—	3	2	1	—	—	—	—	—	6
	5	—	—	—	—	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	3
(35)	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	2
	7	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1

Aus beiden Kurven geht hervor, dass je früher in der Krankheit das Serum injiziert worden ist, desto früher setzt die Abstossung ein.



Betrachten wir nun die ohne Serum Behandelten unter demselben Gesichtspunkt, so müssen wir dem Anfang der Lokalbehandlung den Tag der Injektion zur Seite stellen.

Kurve XIII.

84 Fälle.

Schwere der Erkrankung	Tag der Behandlung	Tag der Abstossung															Sa.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	
I.	1	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	2	4
	2	—	—	—	—	2	4	4	2	1	—	3	2	2	—	8	23
Leichte	3	—	—	—	—	—	2	1	3	1	2	—	1	1	1	2	14
Fälle	4	—	—	—	—	—	—	—	1	3	1	—	—	—	—	3	8
(61)	5	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1	—	—	1	—	1	5
	6	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	—	3
	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	2	3
II.	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
	2	—	—	—	—	1	—	1	—	1	1	—	—	—	—	1	5
Mittelschwere	3	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	1	1	—	4
Fälle	4	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	1	3
(20)	5	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	1	—	2	5
	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
III.	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Schwere	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fälle	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	2
(3)	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1

Kurve XIII zeigt das Verhältniss bei ohne Serum behandelten Kindern, Kurve XIV bei Erwachsenen.

Aus Kurve XIII sehen wir, dass von 23 Kindern, die den 2. Krankheitstag zur Behandlung eingelegt worden sind, 12 ihren Belag den 8. Tag abgestossen haben, von 14, die den 3. Tag kamen, hat die Mehrzahl den 9. Tag abgestossen, gleichfalls 4 von 8, die den 4. Tag eingelegt wurden.

Wie wir erinnern, meint Meinshausen, dass auch bei ohne Serum Behandelten eine früh eingeleitete Lokalbehandlung die Abstossung des Belages beschleunigt; die Zahlen, auf die er baut, sind nicht



grösser als die oben angeführten. Dass die Zahlen an und für sich ziemlich klein sind, ist einleuchtend. Nimmt man indessen die Zahlen, wie sie in Kurve XIII vorliegen, so kann man daraus keine Bekräftigung für die von Meinshausen dargelegte Auffassung finden.

Kurve XIV.

19 Fälle.

Schwere der Erkrankung	Tag der Behandlung	Tag der Abstossung 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	Sa.
I.	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	1	1	—	1	—	1	—	—	—	—	—	1	5
Leichte	3	—	—	—	—	1	1	—	1	1	—	1	—	—	—	1	6
Fälle	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5		—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
(12)	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II.	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Mittel-	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
schwere	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	1	3
	5	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Fälle	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
(7)	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III.	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Schwere	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fälle	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
(0)	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	über 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Vergleicht man diese mit den Resultaten in Kurve XI, so fanden wir dort in Gruppe I, dass die Mehrzahl der Fälle, die den 2. bis 4. Krankheitstag injiziert waren, ihren Belag am 4., 5. und 6. Tag verloren hat.

Der Unterschied zwischen mit Serum Behandelten und ohne Serum Behandelten ist auch hier in die Augen fallend.

Gehen wir nun dazu über, den Abstossungstermin im Verhältnis zu der gegebenen Serummenge zu betrachten.



In Kurve XV, XVI und XVII sind die Resultate derjenigen Patienten angeführt, die am 1., 2. und 3. Krankheitstag injiziert worden sind. Die angewandten Serumdosen haben, wie die Kurven zeigen, zwischen 1000 und 20000 I.E. variiert.

Kurve XV.

Schwere der Erkrankung	Serummenge	Tag der Abstossung 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	Sa.
I. Leichte Fälle (47)	20 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	14 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	8 000	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
	6 000	—	—	1	3	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6
	5 000	—	—	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
	4 000	—	—	5	6	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12
	3 000	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	2 000	—	1	5	4	3	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	16
	1 000	—	1	2	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6
II. Mittelschwere Fälle (13)	20 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	14 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10 000	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	8 000	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	2
	6 000	—	—	—	2	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4
	5 000	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	4 000	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
	3 000	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	2 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III. Schwere Fälle (2)	20 000	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	14 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 000	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	10 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	8 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	6 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	4 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Was für hier von Interesse sein würde, wäre festzustellen, ob innerhalb der einzelnen Gruppen ein früherer Abstossungstermin nachgewiesen werden kann da, wo grosse Serummengen gegeben worden sind, gegen da, wo relativ kleine Dosen verabreicht wurden.

In Kurve XVI finden wir unter Gruppe I, dass sowohl wo 4000 I.E. als auch 2000 I.E. gegeben worden sind, die Mehrzahl ihren Belag am 5. Tag abstösst. In Gruppe II derselben Kurve

finden wir dagegen, dass 80 % von denen, die 6000 bekommen haben, am 5. Tag ihren Belag verloren haben, also etwas besser für die letztgenannten.

Kurve XVI.

Schwere der Erkrankung	Serummenge	Tag der Abstossung															Sa.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	
I.	20 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—
	14 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Leichte	12 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10 000	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Fälle	8 000	—	—	1	2	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7
	6 000	—	—	—	8	8	5	2	—	—	—	—	—	—	—	—	23
(216)	5 000	—	—	—	2	1	4	1	—	—	—	—	—	—	—	—	8
	4 000	—	—	1	30	25	6	3	—	—	—	—	—	—	—	—	65
	3 000	—	—	1	11	12	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	25
	2 000	—	—	5	26	29	5	3	—	—	—	—	—	—	—	—	68
	1 000	—	—	6	9	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	19
II.	20 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	14 000	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Mittel-	12 000	—	—	—	—	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	3
	10 000	—	—	—	1	3	3	2	—	—	—	—	—	—		—	9
schwere	8 000	—	—	—	1	1	7	3	—	—	—	—	—	—	—	—	12
	6 000	—	—	—	8	12	11	5	1	1	—	1	—	—	—	—	39
Fälle	5 000	—	—	—	—	6	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8
	4 000	—	—	—	4	8	13	4	1	1	—	—	—	—	—	—	31
(115)	3 000	—	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
	2 000	—	—	—	1	2	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	7
	1 000	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
III.	20 000	—	—	—	—	—	2	3	3	—	1	—	—	—	—	—	9
	14 000	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Schwere	12 000	—	—	—	—	—	—	1	—	1	1	—	—	—	—	—	3
	10 000	—	—	—	—	1	2	2	—	—	1	—	—		—	—	6
Fälle	8 000	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	6 000	—	—	—	1	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	3
(26)	5 000	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	4 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Irgend einen Anhaltspunkt für eine frühere Abstossung bei grösseren als bei kleineren Dosen finden wir in den vorliegenden Kurven nicht. Indessen muss wohl als zweifelhaft angesehen werden, ob sämtliche Fälle innerhalb jeder Gruppe miteinander in Parallele gesetzt werden können.



Kurve XVII.

Schwere der Erkrankung	Serummenge	Tag der Abstossung															Sa.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	
I. Leichte Fälle (203)	20 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	14 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10 000	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	8 000	—	—	—	—	2	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	6
	6 000	—	—	—	1	9	7	4	2	—	—	—	—	—	—	—	23
	5 000	—	—	—	—	4	3	1	1	—	—	—	—	—	—	—	9
	4 000	—	—	—	11	23	16	6	1	—	—	—	—	—	—	1	58
	3 000	—	—	—	8	12	7	1	2	—	—	—	—	—	—	—	30
	2 000	—	—	—	11	28	14	5	—	—	—	—	—	—	—	—	58
	1 000	—	—	—	4	12	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17
II. Mittelschwere Fälle (143)	20 000	—	—	—	—	—	—	3	1	—	—	—	—	—	—	—	4
	14 000	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	12 000	—	—	—	—	—	2	1	1	1	—	1	—	—	—	—	6
	10 000	—	—	—	—	2	7	4	2	—	1	—	—	—	—	—	17
	8 000	—	—	—	—	5	5	6	2	—	1	—	—	—	—	—	19
	6 000	—	—	—	—	8	13	5	7	2	1	—	—	—	—	—	36
	5 000	—	—	—	1	—	4	2	—	1	—	—	—	—	—	—	8
	4 000	—	—	—	—	6	14	11	5	2	—	—	—	—	—	—	38
	3 000	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2
	2 000	—	—	—	1	1	5	3	—	—	—	—	—	—	—	—	10
	1 000	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
III. Schwere Fälle (34)	20 000	—	—	—	—	1	—	3	—	2	1	—	—	—	—	—	7
	14 000	—	—	—	—	—	—	—	3	1	—	—	—	1	—	—	5
	12 000	—		—			1	1	3	—	—	—	—	—	—	—	5
	10 000	—	—	—	—	—	1	1	3	2	—	—	—	—	—	—	7
	8 000	—	—	—	—	—	—	1	1	2	1	—	—	—	—	—	5
	6 000	—	—	—	—	1	2	—	1	—	—		—	—	—	—	4
	5 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	4 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
	3 000	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Es machen sich selbstverständlich innerhalb der einzelnen Gruppen zahlreiche Abstufungen geltend; dies geht schon daraus hervor, dass die angewandten Serummengen innerhalb jeder Gruppe stark variieren.

Zum Schluss müssen wir sehen, wie sich der Abstossungstermin verhält vom Injektionstage an gerechnet.

Kurve XVIII zeigt das Verhältnis bei 1326 mit Serum behandelten Fällen.

Kurve XVIII.

	Tag der Abstossung															Sa.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	
Zahl der Fälle .	131	385	412	218	119	33	15	9	3	1	—	—	—	—	—	1326

Wir finden hier, dass die durchschnittliche Abstossung 3,0 Tage nach der Injektion fällt. Meinshausen fand 5,0 Tage, Wettstein 4,3 Tage.

Kurve XIX.

Leichte Fälle.

	Tag der Abstossung														Sa.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Zahl der Fälle . .	119	304	225	71	24	2	1	1	—	—	—	—	—	-	747

Schwere Fälle.

	Tag der Abstossung														Sa.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Zahl der Fälle . .	12	81	187	147	95	31	14	8	3	1	—	—	—	—	579

Rechnen wir das Verhältnis der leichten Fälle für sich aus und der mittelschweren und schweren für sich, so finden wir, dass leichte Fälle ihren Belag 2,4 Tage, mittelschwere und schwere 3,8 Tage nach der Injektion abstossen.

Kurve XX.

Leichte Fälle.

	Tag der Abstossung															Sa.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	
Zahl der Fälle .	—	2	8	8	13	6	4	5	4	3	3	—	—	—	—	56

Schwere Fälle.

	Tag der Abstossung															Sa.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	über 14	
Zahl der Fälle .	—	1	3	—	1	3	5	2	1	2	1	—	—	—	—	19



Betrachten wir auf dieselbe Weise die ohne Serum Behandelten, wie es aus Kurve XX hervorgeht, so finden wir für leichte Fälle als den durchschnittlichen Tag der Abstossung 5,9 Tage, für mittelschwere und schwere 6,6 Tage.

Kurz gesagt: leichte mit Serum behandelte Fälle stossen ihren Belag 3,5 Tage, mittelschwere und schwere 2,8 Tage früher ab als die ohne Serum Behandelten, vom Anfang der Behandlung an gerechnet.

Aus obenstehenden Kurven geht hervor, dass die mit Serum behandelten Fälle über die ganze Linie ihren Belag beträchtlich früher abstossen als die ohne Serum behandelten. Am grössten ist der Unterschied bei Kindern und bei mittelschweren Fällen, wo mit Serum behandelte ganze 5 Tage früher mit der Abstossung fertig sind.

Ich meine, dass es berechtigt sein muss, diesen Unterschied zum grössten Teil auf das Konto der Serumtherapie zu setzen. Dass er auch einem veränderten Genius epidemicus zugeschrieben werden kann, muss eingeräumt werden.

Die Frage eines Genius epidemicus kann doch eigentlich kaum etwas anderes als eine Behauptung sein.

Können wir nicht mit eben so grossem Recht vermuten, dass der Genius epidemicus sich zum schlimmeren verändert hat, und dass diese Verschlimmerung durch eine erhöhte Anwendung des Serums kompensiert wird? Selbst wenn die Diphtherie, wie von Dr. Reiche behauptet, einen steigenden Mortalitätsprozentsatz gezeigt hat und nun auf derselben Höhe steht wie die Jahre vor 1894, so bleibt es doch eine offene Frage, ob er nicht gegenwärtig höher wäre ohne Anwendung des Serums.

Irgend eine Steigerung im Mortalitätsprozentsatz für Kristiania liegt indessen nicht vor.

Wie früher erwähnt fand Dr. Aaser gleichzeitig mit der Einführung des Serums ein plötzliches Sinken des Mortalitätsprozentes für die Diphtherie in Kristiania; von da an hat es sich auf demselben niedrigen Niveau gehalten.

Für die Jahre 1885—1894 war die durchschnittliche Sterblichkeit 24,9 % (am niedrigsten 18,0, am höchsten 32,3 %).

Für die Jahre 1893 und 1894, die in dieser Arbeit zur Behandlung vorliegen, war sie bzw. 21,9 und 18,0 %.



Die durchschnittliche Sterblichkeit für die Serumperiode 1895 bis 1900 ist dagegen bis auf 8,9 % gesunken (am niedrigsten 6,7, am höchsten 11,9 %).

Für die Jahre 1912 und 1913 ist die Mortalität bzw. 4,36 und 3,28 %.

So sehen wir, wenn wir die beiden Perioden miteinander vergleichen, einen hervortretenden Parallelismus zwischen hoher Mortalität und später Abstossung auf der einen Seite und geringer Mortalität und früher Abstossung auf der anderen Seite.

Diese Resultate für die Serumperiode sind so auffällig, dass wir kaum daran zweifeln können, wo die Ursache liegt.

Wenn wir zum Schluss die Resultate vom hiesigen Krankenhause mit denen der oben erwähnten Verfasser vergleichen und sie im Zusammenhang mit der verabreichten Serummenge betrachten, so finden wir: die von uns benutzte Serummenge ist zum Teil beträchtlich grösser als die von den anderen benutzte, und die Abstossung vollzieht sich früher.

Betrachten wir Meinshausens Kurven, so finden wir denselben Abstossungstermin für leichte und mittelschwere Fälle; für schwere Fälle dagegen finden wir, dass Kinder 1 Tag, Erwachsene 2 Tage später als bei uns ihre Membranen abstossen.

Hieraus ersehen wir also deutlich, wie bei schweren Fällen jedenfalls die grossen Serumdosen die Abstossung des Belages beschleunigt. Nachdem, was oben erwähnt ist, müsste es als berechtigt angesehen werden können, die relativ guten Resultate, die wir gefunden haben, auf die reichliche Anwendung des Serums zurückzuführen.

Zum Schluss sage ich dem Herrn Chefarzt Dr. Aaser meinen besten Dank, dass er mich veranlasst hat, diese Arbeit auszuführen.



Literatur.

1. P. Aaser, Erfaringer om serumterapien. „Tidsskrift for Den norske lægeforening." 1900.
2. A. Gläser, Mitteilungen über 20 Jahre Diphtherie im Hamburger allgemeinen Krankenhause. Zeitschrift für innere Medizin. Bd. 30.
3. O. Heubner, Klinische Studien über die Behandlung der Diphtherie mit dem Behringschen Heilserum. 13. Kongress für innere Medizin.
4. W. Meinshausen, Die Abstossung der Diphtheriemembranen. Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung. 1914.
5. F. Reiche, Klinisches und Kritisches zur Behringschen Antitoxinbehandlung der Diphtherie. Med. Klinik. 1913.
6. A. Wettstein, Weitere Mitteilungen über die Resultate der Diphtheriebehandlung mit besonderer Berücksichtigung der Serumtherapie. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Bd. 10. 1902.



II. Ergebnisse.

Die Optochintherapie der Pneumonie.

Von Privatdozent Dr. G Rosenow, Königsberg i. Pr.

Den Ausgangspunkt der Bestrebungen, Pneumokokkeninfektionen chemotherapeutisch zu beeinflussen, bilden systematische experimentelle Untersuchungen Morgenroths und seiner Mitarbeiter über die Wirkung verschiedener Chinalkaloide auf trypanosomeninfizierte Mäuse. Diese Arbeiten führten zu dem Ergebnis, dass von allen untersuchten Chininderivaten eine Verbindung, das Äthylhydrocuprein, eine besonders hohe Wirksamkeit gegenüber dem Chinin zeigte. Das Äthylhydrocuprein ist ein Substitutionsprodukt des Cupreins, eines Nebenalkaloids der Chinarinde. Wie aus den nachstehenden Formeln ersichtlich ist, ist Cuprein als Hydroxylchinchonin, Chinin als Metoxychinchonin zu bezeichnen; während beim Chinin eine Methoxygruppe in Parastellung zum Stickstoff des Chinolinkerns substituiert ist, ist beim Cuprein eine Hydroxylgruppe an der gleichen Stelle eingetreten. Durch Einführung der Äthoxygruppe in den Chinolinkern des Cupreins entsteht das Äthylcuprein; diese Verbindung war im Hinblick auf ihre parasitotrope Wirkung auf Malariaplasmodien bereits früher von Grimaux geprüft und wirksam befunden worden (Izar und Nicosia). Ersetzt man in dieser Verbindung noch die Vinylgruppe im Loiponanteil durch die Äthylgruppe, so gelangt man zum Äthylhydrocuprein. In dieser Base ist also sowohl die Methylgruppe des Chinolinkerns wie die der Vinylgruppe des Loiponanteils durch die Äthylgruppe substituiert.

Die biologische Prüfung an der mit Trypanosomen infizierten Maus liess erkennen, dass mit dem Eintritt der Äthoxygruppe das Wirkungsmaximum erreicht wurde; denn die synthetisch dargestellten Glieder der homologen Reihe des Hydrochinins, in denen an Stelle des Äthylradikals, das Isopropyl, Isobutyl, Isoamylradikal eingeführt war, erwiesen sich als erheblich weniger wirksam, zum Teil sogar als ganz unwirksam.



Chinchonin

$CH_2-CH-CH-CH=CH_2$

CH_2

CH_2

$CH-N-CH_2$

$CH-OH$

N

Chinin (Methyoxychinchonin)

$CH_2-CH-CH-CH=CH_2$

CH_2

CH_2

$CH-N-CH_2$

$CH-OH$

CH_3O

N

Cuprein (Hydroxylchinchonin)

$CH_2-CH-CH-CH=CH_2$

CH_2

CH_2

$CH-N-CH_2$

$CH-OH$

OH

N

Hydrochinin

$CH_2-CH-CH-CH_2-CH_3$

CH_2

CH_2

$CH-N-CH_2$

$CH-OH$

CH_3O

N

Äthylcuprein

$CH_2-CH-CH-CH=CH_2$

CH_2

CH_2

$CH-N-CH_2$

$CH-OH$

C_2H_5O

N

Äthylhydrocuprein

$CH_2-CH-CH-CH_2-CH_3$

CH_2

CH_2

$CH-N-CH_2$

$CH-OH$

C_2H_5O

N

Das Äthylhydrocuprein (später Optochin genannt) untersuchten nun Morgenroth und Levy hinsichtlich seiner Wirksamkeit auf Pneumokokken. Veranlasst wurden sie dazu durch eine gemeinsame biologische Eigenschaft der Trypanosomen und Pneumokokken, nämlich die Empfindlichkeit gegen gallensaure Salze und ferner durch die alten klinischen Angaben von Aufrecht u. a., nach denen schon dem Chinin selbst eine günstige Wirkung auf den Ablauf der menschlichen Pneumonie zugeschrieben wurde. Allerdings zeigte sich bald diese letztere Erwägung als unzutreffend, denn das Chinin selbst hat, wie Tierversuche ergaben, auf Pneumokokken nur eine ganz geringfügige Wirkung. Auch das Hydrochinin war nur in grössten Dosen in geringem Grade wirksam. Die Pneumokokkenwirkung ist vielmehr vor allem bedingt durch das Vorhandensein einer Äthoxygruppe in bestimmter Stellung im Molekül. Ersetzt man die Methoxygruppe des Hydrochinins durch die Äthoxygruppe, so tritt sprunghaft eine ausserordentliche Steigerung der spezifischen Wirkung der Verbindung auf Pneumokokken ein. Analog verhielten sich andere homologe Reihen der Chiningruppe; auch hier konnte Morgenroth feststellen, dass die spezifische Wirkung auf Pneumokokken plötzlich mit dem Ersatz der Methoxygruppe durch die Äthoxygruppe auftritt.

Von allen untersuchten Verbindungen dieser Art erwies sich im Tierversuch das Optochin (Äthylhydrocuprein) als die wirksamste.

Experimentelle Grundlagen.

Morgenroth und Levy prüften zunächst (1911) die Wirksamkeit des Optochins (Äthylhydrocupreins) auf den Ablauf der Pneumokokkensepsis der Maus. Von den Tieren, die gleichzeitig mit der peritonealen Infektion einer mehrfach tödlichen Menge Pneumokokken salzsaures Äthylhydrocuprein in wässeriger Lösung subkutan erhielten, blieben 25—50% am Leben, während die unbehandelten Kontrolltiere sämtlich an Pneumokokkensepsis starben. Die überlebenden Mäuse zeigten keinerlei Krankheitssymptome und die kulturelle Untersuchung ergab auch keine Pneumokokken im Blut.

Neben dieser prophylaktischen Wirkung des Äthylhydrocupreins konnten Morgenroth und Levy auch eine kurative nachweisen. Auch bei bereits in voller Entwicklung begriffener Infektion, die bei der Maus bekanntlich sicher letal verläuft, konnte durch subkutane Injektion der wässerigen salzsauren Lösung des Mittels die Hälfte der Tiere geheilt werden. Die Heilresultate gestalteten sich noch erheblich günstiger, als statt der wässrigen, Lösung des salzsauren Salzes, ölige Lösungen der Optochinbase verwandt wurden (Morgenroth und Kaufmann). Bei dieser Versuchsanordnung wurden, wenn die Behandlung gleichzeitig mit der Infektion begonnen und 2—3 Tage fortgesetzt wurde, 90—100% der infizierten Tiere dauernd geheilt. Die Verwendung öliger Lösungen der Alkaloidbase an Stelle der leicht wasserlöslichen Salze gründet sich auf frühere Untersuchungen von Morgenroth und Halberstädter, aus denen hervorgeht, dass keineswegs die



günstigsten Bedingungen für eine chemotherapeutische Beeinflussung von Mikroorganismen durch schnelle Resorption und rasche Ausscheidung, wie sie nach der Injektion wässeriger Lösungen der Salze erfolgt, vorliegen. Von erheblicher Bedeutung ist nämlich der Zeitraum, „während dessen die Infektionserreger in Blut und Organen der Wirkung einer bestimmten Konzentration des chemotherapeutischen Agens ausgesetzt sind". Injiziert man nun ölige Lösungen der Base ins subkutane Gewebe, so erzielt man im Blut und in den Körperflüssigkeiten eine kontinuierliche, protrahierte Einwirkung der Base, die langsam abgegeben wird, auf die Erreger und damit eine Verlängerung der Wirkungsdauer des chemotherapeutischen Effekts, ohne dass toxische Konzentrationen erreicht werden.

Besonders günstige Resultate erhielten Morgenroth und Kaufmann im Tierversuch mit dem Salizylsäureester des Äthylhydrocupreins, der leicht durch Erhitzen in Olivenöl löslich ist und bei gleicher Wirksamkeit weniger giftig als die freie Base gefunden wurde, wenn er in öliger Lösung subkutan injiziert wurde.

Bei Verwendung der öligen Lösung der Base gelang es noch 20 Stunden nach der Infektion (28 Stunden) vor dem Tode der Kontrolltiere die mit Pneumokokken infizierten Tiere dauernd zu heilen. Da es sich bei der Pneumokokkeninfektion der Maus um eine rasch fortschreitende bakterielle Infektion handelt und bei den infizierten Tieren vor Beginn der Behandlung reichlich Pneumokokken im Blut vorhanden waren, die also durch das Optochin vernichtet wurden, hielt Morgenroth sich zu der Annahme für berechtigt, dass es auch beim Menschen gelingen würde, die Pneumokokken durch Optochin allein in der Blutbahn abzutöten oder wenigstens in ihrer Entwicklung zu hemmen.

Für die Auffassung des Mechanismus der Optochinwirkung ist die Feststellung (Neufeld und Schiemann, Morgenroth und Kaufmann), dass die Pneumokokken ohne Beteiligung der Phagozyten unter Auftreten von Degenerationsformen zugrunde gehen, sehr bemerkenswert. Es besteht demnach ein grundsätzlicher Gegensatz bezüglich des Wirkungsmechanismus gegenüber dem Pneumokokkenserum; das Serum bindet durch spezifische Antikörper (Bakteriotropine) die Pneumokokken, die dann von Phagozyten aufgenommen werden.

Dass das Optochin direkt abtötend, ohne Mitwirkung von Zellen des Körpers auf Pneumokokken wirkt, beweisen auch spätere Versuche Wrights. Er zeigte, dass das Mittel auch im Reagenzglas hohe spezifische Desinfektionskraft gegenüber den Pneumokokken entfaltet. Bei etwa 24stündiger Einwirkung bei Körpertemperatur werden bei Verdünnungen von 1 : 400 000 bis 1 : $1^1/_2$ Millionen sämtliche bzw. fast sämtliche Pneumokokken abgetötet. Diese Desinfektionswirkung wird, wie ebenfalls Wright nachwies, durch Serum — im Gegensatz zu den sonstigen „Antisepticis" in keiner Weise beeinträchtigt. Die noch in den genannten hohen Verdünnungen vorhandene Wirkung gestattete Wright auch den biologischen Nachweis zu führen, dass im Serum von Tieren und Menschen, die Optochin erhalten haben, so viel von dem



Mittel vorhanden war, dass dieses Serum im Reagenzglas noch ausgesprochene desinfizierende Wirkung auf Pneumokokken erkennen liess.

Die Prüfung des Verhaltens verschiedener Pneumokokkenstämme ergab, dass die spezifische Desinfektionswirkung des Optochins sich auf alle geprüften Stämme erstreckt (Gutmann). Diese Feststellung muss als sehr wesentlich hinsichtlich der praktischen Verwertbarkeit angesehen werden, da bekanntlich durch die Pneumokokkenimmunsera eine ganze Reihe „atypischer" Pneumokokkenstämme unbeeinflusst bleiben.

Besondere Bedeutung für die Aussichten der Optochinbehandlung der menschlichen Pneumonie kommt Versuchen von Neufeld und Engwer zu, die die Wirkung des Optochins bei experimentell hervorgerufenen Pneumonien prüften. Eine fibrinöse, lobäre Pneumonie kann man allerdings beim Tier nicht erzeugen. Dagegen verursacht die Injektion von Pneumokokken bestimmter Virulenz direkt in das Lungenparechym vom Meerschweinchen lobuläre Pleuropneumonien, die eine Tendenz zur raschen Ausbreitung hatten und zum Tode der Versuchstiere führten. Es ergab sich nun, dass durch gleichzeitige Injektion der öligen Lösung von Optochinbase das Auftreten dieser tödlichen Pneumonie verhindert wurde.

Als theoretisch und auch praktisch wichtig müssen ferner Untersuchungen von Engwer erwähnt werden, durch Kombination von Serum und Optochin bei diesen experimentell erzeugten Pneumonien Heilerfolge zu erzielen; bei bestimmter Versuchsanordnung erzielte Engwer bei dieser kombinierten Behandlung mit Serum + Optochin deutlich bessere Erfolge als mit jedem der beiden Mittel für sich. Es wird auf diese Feststellungen später noch zurückzukommen sein.

Zu entsprechenden Resultaten bei kombinierten Heilversuchen mit Immunserum und Optochin kam auch Boehncke. Er konnte sogar auf diese Weise besonders schwere Infektionen bekämpfen, die durch Optochin oder Serum überhaupt unbeeinflusst blieben. Durch die kombinierte Anwendung von Optochin und Serum wurde eine ausserordentliche Wirkungssteigerung erzielt.

Moore fand ebenfalls eine erhebliche wechselseitige Steigerung der Wirkung bei kombinierter Anwendung. Durch eine gleichzeitige Optochindosis wurde noch mehr als das 50fache einer Bakterienmenge, der gegenüber das Immunserum noch eine Schutzwirkung zeigte, paralysiert.

Im Gegensatz zu den günstigen Resultaten dieser Kombinationstherapie im Tierversuch erwies sich die Kombination von Kampfer mit Optochin als unzweckmässig, indem die gleichzeitige Applikation grosser Kampferdosen den chemotherapeutischen Effekt des Optochins entschieden verminderte (Rosenthal).

Klinische Arbeiten.

Therapeutische Versuche mit Optochin beim Ulcus serpens, dem durch Pneumokokken verursachten Geschwür der Hornhaut, die erst zögernd, später in grossem Umfange angestellt wurden, ergaben, dass die im Tierversuch gefundene Desinfektionswirkung des Mittels auch bei



dieser lokalen Pneumokokkeninfektion des Menschen voll zur Geltung kommt (Goldschmidt u. a.).

Eine viel kompliziertere und schwierigere Aufgabe als diese Beeinflussung einer lokalen Pneumokokkeninfektion war aber naturgemäss diejenige, die bei der Pneumonie zu lösen war. Hier handelte es sich nicht um lokale Gewebsbeeinflussung, deren Ergebnisse wie an der Hornhaut jederzeit und fortlaufend klinischer und bakteriologischer Kontrolle zugänglich sind, sondern darum, den im Körperinneren vorhandenen Erreger zu vernichten bzw. in seiner Virulenz zu schwächen. Erschwert wird diese therapeutische Aufgabe noch erheblich dadurch, dass ja nur im allerersten Beginn der Pneumokokkenpneumonie der Sitz des Erregers lokalisiert in der Lunge bleibt. Sehr bald erfolgt vielmehr dann in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle der Übergang ins Blut, eine sekundäre Bakteriämie, und damit eine Verbreitung in alle Organe des Körpers. Dazu kommt, dass die Reaktion des Lungengewebes, die als Exsudation fibrinöser Masse in die Alveolen rasch nach der Infektion erfolgt, rein mechanisch die intraalveolär eingemauerten Pneumokokken in hohem Grade vor Einwirkung noch so kräftiger innerer Desinfektion schützen wird. Aus dieser anatomischen Überlegung wird sofort die Berechtigung der Forderung ersichtlich, möglichst rasch nach erfolgter Infektion die spezifische Therapie einzuleiten. Wie die klinischen Erfahrungen gezeigt haben, ist dieser Gesichtspunkt von der allergrössten Bedeutung.

Es folgt weiter aus dieser Betrachtung auch die Grenze der überhaupt zu erwartenden Wirkung, die ein ätiotropes Mittel auf eine Erkrankung, wie die Pneumonie, auszuüben imstande sein wird. Wirkt es frühzeitig genug ein, noch bevor der Übertritt der Pneumokokken ins Blut erfolgt ist, so kann es diese sekundäre Bakteriämie ganz oder zum grossen Teil verhindern durch Sterilisation des ursprünglich lokalen Lungenherds. Wird es später angewandt, dann kann vielleicht der Lungenherd nicht mehr wirkungsvoll aus den genannten Gründen getroffen werden; dann tritt die Vernichtung der Erreger im Blut in den Vordergrund der therapeutischen Aufgabe. Freilich sind dann die Heilungsaussichten viel ungünstigere: Von den nicht mehr erreichbaren Pneumokokkenherden aus können ständig neue Mengen von Pneumokokken in den Blutkreislauf ausgeschüttet werden. Dazu kommen Schwierigkeiten anderer Art in späteren Krankheitstagen, die dadurch bedingt sind, dass toxische Allgemeinerscheinungen mehr und mehr das Krankheitsbild beherrschen. Diesen Symptomen gegenüber ist natürlich das Optochin als rein parasitotropes Mittel — wenigstens direkt — wirkungslos. Das gleiche gilt auch von den funktionellen Störungen des Herzgefässapparates, die ja im Krankheitsbild der Pneumonie eine ganz besonders bedeutungsvolle Rolle spielen.

Eine unbedingte Voraussetzung für die Anwendung des Mittels beim Menschen überhaupt ist natürlich in jedem Falle die Sicherheit, dass es in genügender Konzentration dem lokalen Pneumokokkenherd und dem Blut zugeführt werden kann, ohne dass toxische Nebenwirkungen auftreten.

Die oben erwähnte Wrightsche Feststellung, dass nach innerlicher

Einnahme von Optochin biologisch wirksame Mengen der Substanz in den Körpersäften kreisen, ist von grundsätzlicher Wichtigkeit für die Art der Anwendung bei der Therapie der Pneumonie des Menschen. Denn eine Sterilisatio magna, die ja die idealste Form der Behandlung wäre, ist bei der Pneumonie nicht zu erzielen. Der naheliegende Weg, das Optochin durch intravenöse Injektion einzuverleiben, um eine möglichst hohe Konzentration im Organismus zu erzielen, ist nicht gangbar, weil das parenteral injizierte Optochin ausserordentlich rasch aus dem Kreislauf verschwindet, die Konzentration sehr rasch stark absinkt. Heilversuche am Menschen mit intravenöser Applikation des Optochins, die Baermann zuerst anstellte, haben dann auch eine wesentliche Wirkung nicht erkennen lassen (Rosenow, Kaufmann). Das gleiche gilt von der schmerzhaften intramuskulären Injektion öliger Lösungen der Base, die ebenfalls Baermann angewandt hat. Da also auf diesen parenteralen Wegen eine genügend lange, ausreichende Konzentration nicht zu erzielen ist, bleibt nur der enterale Weg[1]). Kaufmann hat in zwei Fällen die Zuführung der Base und des Esters als Klysma versucht; ob diese Applikationsart brauchbar ist, will er nicht entscheiden.

Die heute allein übliche Anwendungsform ist die Zufuhr per os.

Von den experimentell untersuchten verschiedenen Präparaten, dem salzsauren Salz, dem Ester und der Base wurde zunächst ausschliesslich das erstgenannte benutzt.

Da das Salz intensiv bitter schmeckt, muss die Verabreichung in Oblaten oder Gelatinekapseln erfolgen. Störungen von seiten des Magendarmkanals, die zuweilen berichtet wurden, sind wohl immer auf die Nichtbefolgung dieser Vorschrift zurückzuführen. Neuerdings stellt die Fabrik (Vereinigte Chininfabriken Zimmer & Co. Frankfurt a. M.) Perlen aus Gelatine her, die recht zweckmässig sind, da sie ihren Inhalt sicher im Magen freigeben.

Die Dosierung bereitete anfangs erhebliche Schwierigkeiten. Es zeigte sich nämlich, dass bei Einverleibung grösserer Mengen des Salzes zuweilen eine Sehstörung auftrat, die ganz den Charakter der Chininamblyopie hatte. Wenn nun auch von vornherein alle Beobachter den vorübergehenden Charakter dieser Amblyopie — im strikten Gegensatz zu den irreparablen Schädigungen des Sehnerven durch Atoxyl — betonten, so war doch immerhin Vorsicht durchaus geboten (Fraenkel, Wright, Stähelin, Peiper, Lapinski, Mendel, Simon, Hess).

Die zuerst verwandten Tagesmengen von 2,0—2,5 g (Verabreichung in Einzeldosen zu je 0,5, Fraenkel) wurde infolgedessen aufgegeben;

[1]) Anm. Aussichtsreich erscheint vielleicht die subkutane Anwendung öliger Lösungen des salzsauren Optochins (Fr. Meyer), sie sich bei der Behandlung von Fleckfieberkranken sehr bewährt hat und nicht besonders schmerzhaft sind. Die Herstellung der Lösung geschieht so, dass ein ausgeglühtes noch warmes Reagensglas zunächst mit der beabsichtigten Injektionsdosis (trockenes Präparat) beschickt wird, und nun tropfenweise soviel warmer absoluter Alkohol zugesetzt wird, bis eine klare Lösung entstanden ist. Dann wird diese alkoholische Lösung durch tropfenweisen Zusatz von sterilem Öl in eine ölige Lösung verwandelt. (F. Meyer).

1,5 g schien die unschädliche Tagesmaximaldosis darzustellen. Freilich sind offenbar individuelle Verschiedenheiten und andere unter noch näher zu erörternden Gesichtspunkten von ausserordentlicher Bedeutung.

Heute wird diese Form der Dosierung kaum noch geübt. An der Tagesdosis von 1,5 g halten zwar die meisten Autoren fest, da kleinere Tagesmengen sich als wenig wirksam erwiesen haben (vgl. Lenné, Parkinson), dagegen hat die praktische Durchführung des Prinzips durch Verkleinerung der Einzeldosen und gleichmässige Verteilung über Tag und Nacht eine kontinuierliche gleichmässigen Optochinzufuhr zu den Geweben zu erzielen, mehr und mehr Anhänger gefunden. Nachdem zuerst Baermann auf diese Weise einige Fälle ohne Nebenwirkungen behandelt hatte, hat dann Rosenow die Verabreichung von 6 × 0,25 innerhalb 24 Stunden in regelmässigen vierstündigen Intervallen vorgeschlagen und bei 67 Kranken durchgeführt, ohne jemals eine toxische Nebenwirkung zu sehen. Die fraktionierte Form der Verabreichung wird jetzt allgemein geübt. Es wird auf diese Weise ein gleichmässiger Zustrom des wirksamen ätiotropen Mittels zu den Geweben erzeugt, ohne dass stärkere der Entwicklung von Sehstörungen offenbar günstige Konzentrationsschwankungen zustande kommen.

Heß verkleinerte dann noch die Einzeldosis auf 0,2 g und erhielt auch noch bei 6 × 0,2 in gleichmässiger Verteilung auf 24 Stunden gute Effekte. Er versuchte auch die Wirkung durch 8 × 0,2 pro die zu erhöhen, sah aber in einigen Fällen Sehstörungen und gab deshalb diese Dosierung auf.

Auch die Verkleinerung der Einzeldosen schützt allerdings nicht unbedingt vor Nebenwirkungen (s. Hess), macht aber ihr Auftreten doch sehr viel seltener. Die massiven Einzeldosen werden jedenfalls heute nicht mehr angewandt werden dürfen.

Neben der auf diese Weise durchgeführten gleichmässigen Verteilung des Mittels kamen aber noch andere Gesichtspunkte in Betracht. Schon Morgenroth selbst hatte auf Grund seiner Tierversuche die Ansicht vertreten, dass vielleicht die schwerer löslichen und langsamer resorbierbaren Präparate, wie der Ester und die Base, besondere Vorteile bieten, indem sie bei gleicher Wirkung weniger toxische Nebenwirkungen entfalten würden; denn da die Konzentration im Blut von der Konzentration im Magendarmkanale in jedem Fall abhängig ist, ist an sich die Wahrscheinlichkeit grösser, dass schädliche Konzentrationen bei den schwerer löslichen und langsamer resorbierbaren Verbindungen leichter vermieden werden könnten.

Mendel verwirft aus den genannten Gründen das leichtlösliche Optochin sogar vollständig und verwendet nur die Base, die er 5 mal täglich zu je 0,3 verabreicht.

Da die Schnelligkeit der Resorption vom Füllungszustand und den Sekretionsverhältnissen des Magens erheblich abhängt, gibt Mendel als Nahrung nur 1,5—2 Liter Milch täglich, um, im Falle hyperazide Zustände vorliegen, durch die Milch



als säurebindende Agens die Umwandlung der schwer resorbierbaren Base in das leicht lösliche Salz nach Möglichkeit zu verhindern. Bemerkenswerterweise trat die einzige Amblyopie bei dieser Art der Dosierung bei einem Kranken auf, der an Hyperazidität litt und bei dem gleichzeitige Milchnahrung anfangs nicht durchzuführen war. Als nach Verschwinden der Sehstörung nach 24 Stunden nunmehr von neuem Optochin mit Milch gegeben wurde, trat keine Störung ein.

Die Wichtigkeit, die Resorptionsbedingungen auch bei dem Optochin hydrochl. gleichmässig zu gestalten, hat Rosenow ebenfalls zu der Forderung einer gleichförmigen Diät (Milchbrei oder Milch) veranlasst.

Leschke, der aus den gleichen Gründen wie Mendel die Anwendung schwerlöslicher Präparate empfiehlt, wendet den noch schwerer löslichen Ester an, zumal er nach den Tierversuchen Morgenroths und Kaufmanns noch etwas wirksamer als die Base ist.

Der Ester hat zudem den Vorteil, dass er im Gegensatze zur Base fast geschmacklos ist.

Leschke gibt 10 mal täglich 0,2 g Optochinsalizylester, und zwar 8 mal am Tage in zweistündigen und 2 mal nachts in vierstündigen Intervallen und lässt bei der jedesmaligen Verabreichung $^1/_2$—1 Glas Milch nachtrinken. Im übrigen hält er die Pneumoniker auf einer salzarmen, flüssigen und breiigen Kost.

Wesentliche Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den leicht- und den schwerlöslichen Präparaten scheinen nicht zu bestehen (Simon, Rosenow). In seiner zweiten Versuchsreihe fand allerdings Rosenow den Ester erheblich schwächer wirksam.

Die verabreichte Gesamtmenge ist ausserordentlich wechselnd; während Rosenow empfiehlt, die Medikation auch nach erfolgter Entfieberung noch fortzusetzen (ebenso Kaufmann, Leschke, Dünner und Eisner), um Relapse zu vermeiden, setzt Mendel nach dem Abfall der Temperatur die regelmässige Darreichung des Mittels aus und verabreicht erst dann wieder die gleiche Dosis, wenn genaue Rektalmessungen ein Ansteigen der Temperatur über 37,5⁰ ergeben.

Die näheren Umstände, die zum Auftreten der Sehstörungen führen, sind noch nicht völlig aufgeklärt. Denn während einerseits gelegentliche erhebliche Vergrösserung der Tagesmenge keinen toxischen Effekt hatte, war in den anderen Fällen trotz Beschränkung auf 1,5 g täglich eine derartige Sehstörung aufgetreten. So hat Stachelin, der seine Kranken mit besonders hohen Dosen von Optochin hydrochloricum behandelte, gelegentlich bei einer Tagesdosis von 6,0 (also dem Vierfachen der jetzt üblichen Menge) keine Sehstörungen gehabt (vgl. auch Rosenthal bis 3,0!), während umgekehrt andere Autoren, trotzdem sie sie 1,5 pro Tag nicht überschritten, solche beobachteten (Lenné, Peiper, Lapinski, Schottmüller, Simon, Dünner und Eisner.) Die Grösse der Einzeldosis allein kann wie erwähnt nicht dafür verantwortlich gemacht werden, wenn auch die Gefahr bei grossen Einzeldosen offenbar grösser ist.

Aber es sind einerseits auch ähnliche Amblyopien schon bei viel kleineren Einzelgaben beobachtet worden, andererseits haben verschiedene Autoren grosse Einzel- und Tagesdosen ohne jede Störung verabfolgt (Bieling, Loewe und Meyer, Staehelin u. a.). Morgen-



roths Vermutung, dass vielleicht Kranke, bei denen die Optochinmedikation erst in späteren Krankheitstagen einsetzt, besonders empfindlich seien, scheint nicht zuzutreffen. So hat Hess die schwersten Störungen gerade bei zwei Patienten gesehen, die schon vom zweiten Krankheitstage an mit Optochin behandelt waren. Bisher nicht genau bekannte individuelle Faktoren müssen also vorliegen. Im übrigen ist die Zahl aller bisher beobachteten Sehstörungen im Verhältnis zu der Gesamtzahl der behandelten Fälle nicht gross, wie Loewe mit Recht hervorhebt. Sie sind auch meist unbedeutend im Vergleich zu den durch Chinin hervorgerufenen Amblyopien. Eine Amaurose beschreibt Frank nach 3,55 g und Lenné einmal bei $3 \times 0{,}5$. Hess beobachtete ebenfalls zwei Amaurosen, die aber allmählich abklangen[1]). Dünner und Eisner sahen unter 100 Fällen 19 mal Nebenwirkungen von seiten des Magens, Ohres und der Augen, die sich im allgemeinen auf mässig starkes Ohrensausen, Augenflimmern und Erbrechen beschränkten. Nur in einem Fall kam eine vollständige Amaurose zustande, die erst nach 14 Tagen langsam verschwand. Sie meinen, dass weibliche Patienten leichter Nebenerscheinungen aufweisen als männliche. Rosenow hatte unter 67 Fällen niemals irgend eine Nebenerscheinung. Örtliche Verhältnisse sind offenbar auch in Betracht zu ziehen.

Es scheint ausserdem, als ob wie beim Chinin gelegentlich — bei Einhaltung der erwähnten Sicherungsmassnahmen allerdings sehr selten — hochgradige Idiosynkrasien vorkommen. Einen solchen vereinzelt dastehenden Fall teilt Zweig mit. Der betreffende Kranke, der am Abend 0,25 g Optochin und am folgenden Morgen die gleiche Dosis, also zusammen 0,5 g erhalten hatte, bekam eine schwere sich nur langsam bessernde Amblyopie. — Bemerkenswert ist, dass Zweig vorher 43 Kranke ohne Nebenwirkungen behandelt hatte und dass der betreffende Patient eine Lues hatte, die vielleicht bei der Sehstörung in Betracht zu ziehen ist. Morgenroth weist daraufhin, dass auch bei der „gefürchtetsten Äusserung einer Chinin-Idiosynkrasie, dem Schwarzwasserfieber der Malariakranken" angenommen wird, dass die Lues dabei eine Rolle spiele.

Wer freilich, wie in einem kürzlich von Feilchenfeld mitgeteilten Fall 4,0 (!) in 24 Stunden verabreicht, darf sich über den Eintritt einer Amaurose nicht wundern!

Morgenroth empfiehlt neuerdings im Anschluss an die Erfahrungen, namentlich von Hess und v. Dziembowski, bei Verwendung des leicht löslichen Optochin hydrochloricum 0,2 g als Einzeldosis und 1,2 g als Tagesdosis nicht zu überschreiten.

Von sonstigen Nebenwirkungen des Optochins ist Ohrensausen zu nennen, das verschiedene Autoren beobachteten (Kaufmann, Loeb, Hess, Silbergleit, Simon, Loewe und Meyer, Dünner und Eisner).

Ausnahmslos verschwanden aber diese subjektiven Erscheinungen,

[1]) Anm. bei der Korrektur: Auch Pollnow und Birch-Hirschfeld haben kürzlich über mehrere länger dauernde schwerere Sehstörungen berichtet. Auf genaue Einhaltung der erforderlichen Diät ist allerdings anscheinend in diesen Fällen nicht geachtet worden (s. B. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 15. S. 409 u. 410).



ebenso wie gelegentlich beobachtete Schwerhörigkeit, mit dem Aussetzen der Medikation.

Die zuweilen beobachteten leichten Störungen von Seiten des Magens wie Übelkeit und Erbrechen sind wohl zum grössten Teil auf eine unzweckmässige Applikation des Mittels zu beziehen, wenn nämlich nicht auf Ausschaltung der intensiven bitteren Geschmacksempfindung (durch Oblaten oder Gelatinekapseln) sorgfältig geachtet wurde.

Leschke glaubt das Ohrensausen als klinisches Merkmal für die Stärke der Optochinkonzentration im Organismus betrachten zu können und empfiehlt deshalb darauf zu achten, um bei stärkerem Auftreten, noch bevor Sehstörungen sich einstellen, die Behandlung aussetzen zu können.

Ausser der Wichtigkeit der gleichmässigen Zufuhr des Opotchins in kleinen Einzeldosen, die am sichersten das Zustandekommen toxischer Nebenwirkungen zu verhindern scheint, ist ein Punkt noch vor allem als wesentlich hervorzuheben, das Einsetzen der Optochinmedikation in den ersten Krankheitstagen. In den einleitenden theoretischen Überlegungen sind die Gründe dafür bereits erörtert worden. Die praktischen klinischen Erfahrungen haben die Berechtigung dieser Forderung klar erwiesen.

Fast alle Autoren betonen, dass nur dann wirklich frappante Einwirkungen zu sehen sind, wenn die Medikation in den ersten drei Krankheitstagen einsetzt (Vetlesen, Fraenkel, Rosenow, Leschke, Mendel, Simon, Rosenthal). Gegenüberstellungen von Spät- und Frühfällen zeigen eklatant die Überlegenheit der frühzeitigen Behandlung. So ergibt Leschkes Zusammenstellung (339 Fälle), dass von 204 mit Optochin behandelten Frühfällen fast $^3/_4$, nämlich 74 $^0/_0$, günstig beeinflusst wurden, von 118 Spätfällen dagegen nur $^1/_3$ (35 $^0/_0$). Während die Mortalität der Frühfälle 5 $^0/_0$ beträgt, beträgt die der Spätfälle 20 $^0/_0$! Auch neuere in der Leschkeschen Zusammenstellung noch nicht berücksichtigte grössere Beobachtungsreihen (so Hess mit 81 Fällen, Loewe und Meyer 43 Fälle, Dünner und Eisner 100 Fälle) zeigen die Überlegenheit der Frühbehandlung eklatant.

Andererseits hebt aber Fraenkel hervor, dass mit der Forderung möglichster Frühbehandlung nicht etwa die Anwendung des Optochins in späteren Krankheitstagen nutzlos sei. In einem seiner Fälle, in dem es erst am fünften Krankheitstage verabreicht wurde, schien der Eintritt der Krise dadurch wesentlich beschleunigt zu sein. Auch Dünner und Eisner kommen zu dem Schluss, dass das Optochin noch im Spätstadium Vorteile gegenüber der rein symptomatischen Behandlung bietet. Peiper dagegen hält die Anwendung nach den ersten 2 bis 3 Krankheitstagen für zwecklos.

Die Wirkung des Optochins äussert sich in fast allen Fällen in einer sehr bald nach Beginn (vor Ablauf von 24 Stunden) der Behandlung einsetzenden auffälligen Besserung des Allgemeinbefindens und der Dyspnoe (Fraenkel, Rosenow, Dziembowski, Loewe und Meyer, Loeb, Hess). Wichtiger als diese subjektive Beeinflussung ist die objektive Wirkung auf die Temperaturkurve und den gesamten Krankheitsprozess, die in den günstig verlaufenden Fällen



in einer wesentlichen Abkürzung der Fieberdauer und des ganzen Krankheitsverlaufs besteht (Fraenkel, Vetlesen, Rosenow, Hess, Bieling, Dünner und Eisner, Loeb, Leschke u. a.). Die Entfieberung erfolgt entweder kritisch oder lytisch innerhalb der ersten fünf Krankheitstage (Fraenkel, Rosenow, Simon, Bieling, Loeb, Hess u. v. a.). Fraenkel weist darauf hin, dass bei seinen Kranken, die lytisch entfieberten, die Normaltemperatur dreimal schneller als bei anderer Behandlungsweise erfolgte.

Loewe und Meyer hatten unter 43 Pneumonien eine durchschnittliche Fieberdauer von 7,4 Tagen; bei den in den ersten drei Tagen behandelten Fällen betrug sie 6,5, bei den nach dem dritten Tage behandelten 8,6 Tage. Diese Autoren erklären das Ausbleiben einer eigentlichen Verkürzung der Fieberkurve geradezu durch eine Umwandlung der kritischen Tendenz zum lytischen langsamen Abklingen. Sie halten eine derartige langsame Entfieberung für schonender, namentlich bei schlechtem Zirkulationsapparat, als plötzliche Krisen. Auch Dünner und Eisner heben hervor, dass in vielen Fällen die lytische Entfieberung sehr bald nach dem Beginn der Optochindarreichung einsetzt, und sehen ebenso wie Loewe und Meyer in der langsamen lytischen Entfieberung eine Schonung des Organismus gegenüber der schnellen kritischen. Sie weisen mit Recht darauf hin, dass klinisch schon mit Beginn der Lyse, die sich oft über mehrere Tage erstreckt (vgl. auch Rosenow), die Hauptgefahr der Infektion beseitigt ist.

Bieling beobachtete ebenfalls einen mehr lytischen Typus der Fieberkurve. Die Temperaturhöhe vor der Behandlung wurde nach Darreichung des Mittels in seinen Fällen nicht mehr erreicht. Ein Stadium epicriticum fehlte auch bei den schweren Fällen vollständig, die Rekonvaleszenz trat auffallend rasch ein. Hess sah häufiger als bei der üblichen Behandlung eine Pseudokrise, die der eigentlichen Krise um 12—24 Stunden vorausging. Auffallend war ihm, dass die Entfieberung meist glatt ohne Temperaturzacken erfolgte.

Mendel erzielte bei 12 Fällen, die unmittelbar nach Ausbruch der Krankheit in Behandlung kamen, viermal bereits nach 24 Stunden völlige Entfieberung, achtmal eine sich über 2—3 Tage erstreckende Lysis.

v. Dziembowski hatte bei den mit Optochin behandelten Kranken bedeutend häufiger lytischen als kritischen Verlauf. Der Genius epidimicus dürfte wahrscheinlich die erwähnten Verschiedenheiten im Typus der Entfieberung wesentlich mitbedingen.

Die Überlegenheit der Optochinbehandlung gegenüber der symptomatischen Therapie zeigt auch die Zusammenstellung von Dünner und Eisner, aus der hervorgeht, dass bei der Optochinbehandlung sowohl die Krisis wie die lytische Entfieberung vor dem siebenten Tag weit häufiger ist als bei symptomatischer Behandlung. Die Lösung setzt dann in der üblichen Weise ein (Fraenkel, Dünner und Eisner u. a.), eine Beschleunigung der Resolution der pneumonischen Infiltrate tritt meist nicht ein.

Über diese Beeinflussung des lokalen Infektionsherdes lauten allerdings die Ansichten verschieden. Mendel sah in den Fällen, die gleich nach Ausbruch der Krankheit behandelt wurden, eine deut-

liche Einwirkung; in keinem Fall überschritt die pneumonische Erkrankung den beim Einsetzen ergriffenen Lappen. Auch Dziembowski betont, dass das Übergreifen des Prozesses von einem auf den anderen Lappen so gut wie gar nicht zur Beobachtung kam.

Hess beobachtete bei den mit Optochin behandelten Pneumonien in 14,7% der Fälle Übergreifen des Prozesses auf andere Lappen, bei den symptomatisch behandelten in 22,2%.

Loeb konnte keine Einwirkung auf den physikalischen Befund feststellen, wohl aber in den meisten Fällen bereits am zweiten Tage starken Temperaturabfall und erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens. Auch Dünner und Eisner sahen meist keine Beschleunigung der Resolution.

Bieling bemerkte niemals, dass nach Darreichung des Mittels ein bis dahin noch freier Lungenteil neu erkrankte, indessen liess sich der Entzündungsprozess selbst, wie zu erwarten war, nicht aufhalten, was auch Vetlesen und Lenné gefunden hatten. Die Auflösung des Exsudats bleibt im wesentlichen von der spezifischen Behandlung unbeeinflusst. Gleiche Erfahrungen machten Loewe und Meyer.

Warburg dagegen beobachtete in mehreren Fällen, dass trotz Optochin der Lungenherd sich weiter ausdehnte und auch auf andere Lungenlappen übersprang.

Simon meint, dass das Auftreten und Wandern der Entzündung gehindert wird.

Dass Komplikationen von seiten des Kreislaufs durch das Optochin unbeeinflusst bleiben, war von vornherein anzunehmen.

Deswegen empfehlen auch fast alle Autoren neben der Optochindarreichung die übliche analeptische Therapie mit Herz- und Gefässmitteln. Da nach Tierversuchen und klinischen Erfahrungen (Rosenthal, Kaufmann) Kampfer die Optochinwirkung vermindert, ist an seiner Stelle besser Koffein, Strophanthin, Adrenalin anzuwenden, falls ein Bedürfnis besteht (Rosenow, Hess, Leschke, Dünner und Eisner). Nur Manliu will neben Optochin zur Abschwächung sofort Kampfer geben, weil er glaubt, dass Kampfer geradezu ein „Antidot" gegen Optochin sei und auf diese Weise Sehstörungen verhütet werden könnten. Der Gedanke erscheint aber durchaus irrationell. Rosenow ist in der Mehrzahl seiner Fälle ohne irgendwelche Herzmittel ausgekommen, ebenso Loeb, meist wird aber doch von Anfang an, namentlich bei älteren Leuten, eine Stärkung des kardiovaskulären Systems zweckmässig sein.

Refraktäre Fälle bei der frühzeitig einsetzenden Behandlung sind selten, einzelne Statistiken (vgl. auch Leschke) zeigen das sehr deutlich. Es gibt aber auch zweifellos derartige refraktäre Frühfälle.

Für einen Teil dieser Versager ist wohl eine rasch eintretende Arzneifestigung der Pneumokokken anzunehmen (A. Fraenkel, Rosenthal). Dann verläuft die Temperaturkurve so, dass nach einem zunächst eintretenden Temperaturabfall bald wieder ein Anstieg erfolgt und nun eine Continua beginnt, die keinerlei Einwirkung des Mittels mehr erkennen lässt (Rosenow).

Dieser Arzneifestigung hat Rosenow durch einmalige intravenöse Injektion von 0,5 Optochin hydr. in 0,4% NaCl und spätere Weiter-



behandlung in der üblichen Weise per os zu begegnen versucht, wie es scheint mit gutem Erfolg.

Ausser dieser Art der resistenten Frühfälle beschreibt Rosenow andere, die durch ein gemeinsames Kennzeichen charakterisiert waren, indem sich bei diesen Kranken ein schon am ersten oder zweiten Krankheitstag nachweisbares eitriges Pleuraexsudat fand. Dieses parapneumonische Empyem war lehmfarben, dünnflüssig und enthielt stets kulturell nachgewiesene Pneumokokken. Es scheint das frühzeitige Auftreten des eitrigen Exsudats als eine Reaktion auf die Infektion mit besonders virulenten Erregern aufzufassen zu sein.

Die Versager bei den Fällen, in denen die Behandlung später als am dritten Krankheitstage einsetzt, sind viel häufiger. Albert Fraenkel, der anfangs, als er nicht früh genug behandelte nur in etwas mehr als $^1/_4$ der Fälle einen günstigen Einfluss sah, erzielte viel bessere Resultate, als er nur Frühfälle für die Optochinbehandlung wählte. Den Einfluss der Frühbehandlung zeigen sehr deutlich vor allem die tabellarischen Übersichten von Kaufmann, Rosenow, Hess, Dünner und Eisner, Leschke, die deutlich erkennen lassen, dass wirklich frappante Einwirkungen nur zu erwarten sind, wenn die Behandlung in den ersten drei Krankheitstagen einsetzt. Entsprechende Erfahrungen hatten auch Simon u. v. a.

Der Einfluss der Optochinbehandlung auf die Sterblichkeit ist schwer zahlenmässig zu fixieren, da die Schwere jeder einzelnen Epidemie ausserordentlich verschieden ist und zudem auch individuelle Faktoren sehr erheblich in Betracht zu ziehen sind. Immerhin können innerhalb einer Behandlungsreihe gewisse Schlüsse gezogen werden. Über solche Vergleichsfälle berichtet u. a. Hess, er hatte unter 81 mit Optochin behandelten Kranken, 12,3⁰/₀ ohne Optochin behandelt, 17,2⁰/₀ Todesfälle. Ähnliche Werte fanden Dünner und Eisner (12,6⁰/₀ und 19,8⁰/₀).

Silbergleit dagegen hatte bei 40 ohne Optochin behandelten Fällen vier Todesfälle, also 10⁰/₀, bei 49 mit Optochin behandelten 10,2⁰/₀. Indessen sind unter diesen Fällen eine ganze Anzahl von Spätfällen, die natürlich bei einem solchen Vergleich nicht herangezogen werden können.

Auch die vergleichende Statistik Warburgs, der unter 41 schwersten Pneumonien sechs Todesfälle hatte, während gleichzeitig auf einer anderen Kölner Lazarettstation von „38 allerdings im allgemeinen leichteren Fällen nur zwei starben" ist kritisch ganz unverwertbar, weil offenbar höchst verschieden schwere Erkrankungen vorlagen.

Direkte Beweise für die spezifische Wirksamkeit des Optochins bei Pneumonie suchten Rosenow und Leschke zu erbringen, indem sie kulturell das Verhalten der Pneumokokken im Blut unter der Optochindarreichung verfolgten. Leschke konnte in einem Fall von Pneumokokkensepsis eine Sterilisation der inneren Organe durch Optochin erzielen.

In einem von Rosenow beobachteten Fall wuchsen bei Beginn der Behandlung 120 Pneumokokkenkolonien aus 2 ccm Blut, nach zweitägiger Optochindarreichung wuchsen auf einer Platte nur noch zwei Kolonien,



die übrigen blieben vollkommen steril. v. d. Velden meint allerdings, wohl mit Recht, dass derartige Ergebnisse wegen der Unübersichtlichkeit der Verhältnisse bei der Krisis nicht unbedingt für eine spezifische Wirksamkeit angeführt werden können.

Komplikationen: Einen Einfluss auf die Komplikationen und Nachkrankheiten der Pneumonie, namentlich auf das metapneumonische Empyem scheint das Optochin nicht zu haben. Rosenow, Dünner und Eisner sahen trotz dauernder Optochinmedikation später doch Empyeme auftreten, in denen z. T. sogar Pneumokokken färberisch und kulturell nachweisbar waren. In einem Falle (Rosenow) erwiesen sich aber diese Pneumokokken als nicht mehr mäusepathogen. Dünner und Eisner fanden allerdings die sonst vorkommenden Komplikationen in relativ geringer Zahl (nur in 9 von 100 Fällen Pleuritiden, Empyeme, Lungenabszess, Pescharditis, Thrombose). Auch Simon und v. Dziembowski meinen, dass Komplikationen seltener auftreten.

Der Befund von Pneumokokken in den metapneumonischen Pleuraempyemen legte den Gedanken einer lokalen Behandlung mit Optochin nahe. Indessen führten bisher wenigstens derartige Versuche (Rosenow) nicht zum Ziel, und es musste später doch die Rippenresektion vorgenommen werden. Wahrscheinlich werden bei besserer Technik, die namentlich die primäre gründliche Entfernung der dicken Eiter- und Fibrinmassen aus der Pleurahöhle erstreben muss, Erfolge zu erzielen sein.

Während die Mehrzahl aller Autoren eine spezifische Wirkung des Optochins auf die Pneumonie für sicher hält, sind einige wenige der Ansicht, dass das Optochin lediglich als Antipyretikum wirke. So kommt Frank, der drei Fälle von Pneumonie behandelt hat, zu dem Schluss, dass regelmässig starke Senkungen der Temperatur, welche die Fieberkurve stark entstellen, eintreten, von denen wir aber nicht wissen, ob sie einfache antipyretische Wirkungen des Chininderivats sind oder ob sie wirklich auf einer vorübergehenden Hemmung des Pneumokokkenwachstums beruhen". Dass dem Mittel aber antipyretische Eigenschaften nicht zukommen, zeigen Erfahrungen von Rosenthal, Fraenkel, Vetlesen, Mendel; in Fällen von Typhus, Tuberkulose, Bronchopneumonie und anderen Infektionskrankheiten (mit Ausnahme von Masern) ist keinerlei Einwirkung auf die Temperatur vorhanden.

Die Wirkungslosigkeit des Optochins bei Mischinfektionen spricht ebenfalls gegen eine allgemeine antipyretische Wirkung (Hess, Loewe und Meyer, Rosenow).

Ausser Frank ist Warburg ein Gegner des Optochins, trotzdem „vielleicht bei der kruppösen Pneumonie durch Optochin die Krankheitsdauer bei den ohnehin günstig verlaufenden Fällen durch frühzeitige Entfieberung herabgesetzt wird".

Silbergleit, dessen Resultate oben mitgeteilt sind, hält das Optochin nicht für „das so erwünschte sicher und stark wirkende Spezifikum für fibrinöse Pneumonie", empfiehlt aber trotzdem seine Anwendung neben der Herzbehandlung, wenn es innerhalb 24 Stunden nach Krankheitsbeginn gegeben wird.

Durch das Fehlen einer allgemein antipyretischen Komponente unterscheidet sich das Optochin scharf vom Chinin, das bekanntlich vor



längerer Zeit bereits von Aufrecht gegen Pneumonie empfohlen wurde. Eine spezifische Wirkung des Chinins auf Pneumokokken ist auch im Tierversuch nur in minimaler Weise erkennbar. Heilwirkungen fehlen vollständig (Morgenroth). Die erneute Nachprüfung der neuerdings wieder von Aufrecht empfohlenen Chinintherapie durch Fraenkel und Simon ergab keinerlei chemotherapeutische Wirkung auf den Verlauf der Erkrankung. Auch das Allgemeinbefinden blieb unbeeinflusst. Die auffallende Euphorie, die bei Optochingebrauch fast stets erfolgt, fehlte vollständig. Die Kranken machten während des Chiningebrauchs nicht nur keinen euphorischen, sondern im Gegenteil einen schwerkranken Eindruck (Fraenkel). Simon sah bei Anwendung von Chinin zwar oft eine vorübergehende Herabsetzung des Fiebers, das aber sofort wieder nach Aussetzen des Mittels auftrat. Seine Erfahrungen sind um so wertvoller, als auf zwei Baracken desselben Lazaretts die Pneumonien ausschliesslich mit Chinin behandelt wurden und so ein Vergleich gut möglich war.

Die in den theoretischen Erörterungen bereits erwähnte Kombination der Serumtherapie mit der Chemotherapie durch Optochin ist bisher erst von Baermann und Lenné versucht worden. Baermann verwandte Rekonvaleszentenserum und hatte den Eindruck, dass die Erfolge, namentlich bei den schweren Fällen bei der Kombinationstherapie „rascher, markanter und häufiger“ waren. Lenné, der Pneumokokkenimmunserum benutzte (Sächsisches Serumwerk), hatte bei den nur mit Optochin behandelten Fällen 11,8% Mortalität, bei denen, die Optochin und Serum erhalten hatten, 16,5%. Diese Zahlen sprechen zwar nicht für eine Überlegenheit der Kombinationstherapie, indessen ist zu berücksichtigen, dass bei der Anwendungsform des Optochins (einzelne, nicht gleichmässig verteilte Dosen) wohl nicht das Optimum der Wirkung erzielt werden konnte.

Zusammenfassung:

Aus den bisher vorliegenden Berichten über die Chemotherapie der Pneumonie mit Optochin sind zusammenfassend folgende Schlüsse zu ziehen:

Das Optochin wirkt spezifisch bei Pneumokokkenpneumonien des Menschen.

Die Wirkung äussert sich in einer wesentlichen Verkürzung der ganzen Fieberkurve, frühzeitige kritische oder lytische Entfieberung und Erleichterung des gesamten Krankheitsverlaufs.

Die Aussichten einer sicheren Beeinflussung des Krankheitsprozesses sind um so grösser, je früher das Mittel angewandt wird.

Als geeignete Dosierung haben sich bewährt sechsmal 0,25 g des salzsauren Optochins in regelmässigen Abständen über 24 Stunden verteilt (auch nachts!) oder fünfmal 0,3 g Optochinbase, oder acht bis zehnmal 0,2 g Optochinsalizylsäureester.

Um Nebenwirkungen zu vermeiden, ist nach neueren Erfahrungen eine weitere Verkleinerung der Einzel- und Tagesdosen bei dem leichtlöslichen salzsauren Optochin ratsam (sechsmal 0,2 g in 24 Stunden).



In jedem Fall ist für gleichmässige Resorptionsbedingungen durch gleichförmige Diät (Milch oder Milchbrei) zu sorgen.

Nebenwirkungen (Sehstörungen) können gelegentlich vorkommen. Es ist deshalb sorgfältig auf prämonitorische Symptome (Augenflimmern, Ohrensausen) zu achten und dann sofort die Medikation auszusetzen.

Neben der spezifischen Optochintherapie ist eine Behandlung des Kreislaufs mit Herz- und Gefässmitteln zweckmässig. Kampfer ist zu vermeiden, weil er anscheinend die Optochinwirkung abschwächt.

Nach erfolgter Entfieberung ist das Optochin noch 1—2 Tage weiter zu reichen.

Literatur.

I. Experimentelle Grundlagen.

Morgenroth, J. und Halberstaedter, L., Sitzungsber. d. Kgl. preuss. Akademie d. Wissenschaften. Sitzg. d. physik.-math. Klasse vom 21. Juli 1910. 38. S. 732.
Dieselben, Sitzungsber. d. Kgl. preuss. Akademie d. Wissenschaften. Sitzg. d. physik.-math. Klasse vom 12. Januar 1911. 2. S. 30.
Dieselben, Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 34. S. 1558.
Morgenroth, J. und Levy, R., Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 34. S. 1560.
Dieselben, Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 44. S. 1979.
Morgenroth, J. und Kaufmann, M., Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie. Bd. 15. H. 6. 1912. S. 610.
Dieselben, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie. Bd. 18. H. 2. 1913. S. 145.
Dieselben, Charité-Annalen. 37. Jahrg. 1913. S. 262.
Morgenroth, J., Die Naturwissenschaften. Jahrg. 1. H. 26. 1913. S. 609.
Morgenroth, J. und Bumke, E., Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 11. S. 538.
Morgenroth, J., Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 47 u. 48. S. 1829 u. 1865.
Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 1. S. 20.
Derselbe, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. Januarheft 1915. S. 1.
Derselbe, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. Januarheft 1916. S. 1.
Wright, A. E., The Lancet, 14. u. 21. Dezbr. 1912. S. 1633 u. 1702.
Levy, R., Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 3.
Engwer, Th., Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 73. 1912. S. 198.
Derselbe, Inaug.-Diss. Berlin 1913.
Gutmann, L., Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie. Bd. 15. 1912. S. 625.
Neufeld, G. und Haendel, L., Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Herausgeg. von Kolle-Wassermann. 2. Aufl. Bd. 4. Jena 1912. S. 580.
Neufeld, G. und Schiemann, O., Zentralbl. f. Bakteriologie. I. Abtl. Referate. Bd. 57. Beiheft. 1913. S. 183.
Boehncke, K. E., Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 8. S. 398.
Schiemann, O. und Ishiwara, T., Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 77. 1913. S. 49.
Izar, G. und Nicosia, Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 9 und 10.
Rosenthal, F., Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 12. S. 572.
Derselbe, Verhandl. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 31. Kongr. April 1914. Wiesbaden 1914. S. 714.



Kaufmann, M., Verhandl. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 31. Kongr. April 1914. Wiesbaden 1914. S. 718.
Rosenthal, F. und Stein, R., Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie. Bd. 20. H. 6. 1914. S. 572.
Rosenthal, F., Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 27. S. 709.
Böcker, E., Zeitschr. f. Immunitätsforschung etc. Bd. 24. 1915.

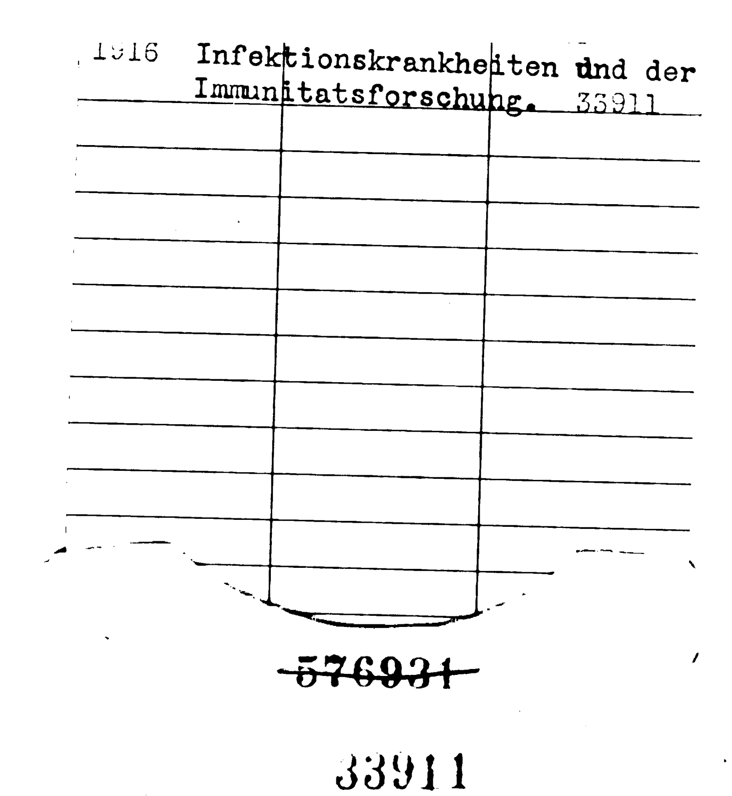
II. Klinische Arbeiten[1]).

Fraenkel, A., Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 14. S. 664.
Parkinson, J., Zeitschr. f. Chemotherapie u. verwandte Gebiete. Originale. Bd. 2. 1913.
Vetlesen, H. J., Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 32. S. 1473.
Lenné, Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 43. S. 1984.
Baermann, G., Zeitschr. f. experim. Pathologie und Therapie. Bd. 15. 1914. S. 476.
Staehelin, R., Handb. d. inn. Med. Herausgeg. v. Mohr-Staehelin. Berlin 1914. Bd. 2. S. 424.
Schottmüller, H., Vortrag. Verhandl. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. April 1914. Wiesbaden 1914. S. 257.
Schreiber, E., Soziale Hygiene und prakt. Med. 1914. Nr. 24. S. 349.
Leschke, E., Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 1. S. 20.
Fraenkel, A., Therapie der Gegenwart. Jahrg. 1915. H. 1. S. 1.
v. d. Velden, R., Jahreskurse f. ärztliche Fortbildung. 6. Jahrg. 1915. Febr.
Lapinski, J., Therapeutische Monatshefte. 1915. Febr. S. 103.
Aufrecht, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 5. S. 104.
Kaufmann, M., Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 9. S. 291.
Rosenow, G., Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 16. S. 393.
Peiper, A., Berl. klin. Wochensch. 1915. Nr. 16. S. 396.
Frank, E., Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 16. S. 421.
Rosenthal, F., Therapie der Gegenwart. 1915. H. 5. S. 181.
Moritz, Fr., Zeitschr. f. ärztliche Fortbildung. 12. Jahrg. 1915. Nr. 11. S. 321.
Mendel, F., Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 22. S. 740.
Leschke, E., Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 24. S. 684.
Bieling, Therapie der Gegenwart. 1915. H. 6. S. 203.
Schottmüller, Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 26. S. 887.
Rosenow, G., Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 27. S. 791.
Loewe und Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 39. S. 1018.
Hess, O., Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 45. S. 1528.
Leschke, E., Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 46. S. 1359.
Silbergleit, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 48. S. 1231.
v. Dziembowski, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 53. S. 1571.
Manliu, Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 3. S. 58.
Dünner und Eisner, Therapie der Gegenwart. 1916. Heft 2. S. 41.
v. d. Velden, R., Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. 1916. Febr. S. 26.
Meyer, F., Klink und Schlesies, Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 8. S. 178.
Loewe, S., Zeitschr. für ärztliche Fortbildung. 1916. Nr. 4. S. 109.
Feilchenfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 11. S. 320.
Zweig, W., Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 11.
Morgenroth, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 13. S. 388.

[1]) Bis 15. April 1916 erschienen.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg




1916 Infektionskrankheiten und der
Immunitatsforschung. 33911

